

日本理学療法士協会)に基づき、運動療法あるいは運動負荷試験の禁忌症例(不安定狭心症、重度肺高血圧等)も除外した。さらに、加圧が血管病変を誘発する可能性を考慮し、深部静脈血栓症の既往、肺血栓塞栓症の既往、閉塞性動脈硬化症の既往、下肢静脈瘤、血栓傾向のある症例も対象から除外した。全例で運動療法前に心電図、心臓超音波検査、下肢超音波検査を施行し、明らかな虚血性心疾患、肺高血圧症、深部静脈血栓症のないことを確認した。

(2) 評価方法

呼吸リハビリテーションの前後で、筋力、筋量、運動耐容能、ADL、健康関連QOLの変化を評価した。

上下肢の筋量は四肢周径、上肢筋力は握力、下肢筋力は等速性筋力測定器(トルクマシーン)による膝伸展筋力と膝屈曲筋力で評価し、呼吸筋力は最大吸気圧(P_Imax)と最大呼気圧(P_Emax)で評価した。運動耐容能は6分間歩行試験で評価した。ADLは千住らのADLスコア、健康関連QOLは日本語版St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)を用いて評価した。

さらに加圧トレーニングによる短期的な全身への影響を評価するために、トレーニング直前・直後・15分後・30分後・60分後の上肢静脈血中の乳酸・GH・インスリン様成長因子I(IGF-I)・血管内皮細胞増殖因子(VEGF)を測定した。乳酸は乳酸オキシゲナーゼ酵素法、GHとIGF-IはRIA固相法、VEGFはELISA法で測定した。

(3) 運動療法のプロトコール

週2回の通院による運動療法を10週間行った。初めの2週間は、呼吸法習得とストレッチを中心としたコンディショニングを行った。その後の8週間は、20%1RMの低負荷で下肢の加圧筋力トレーニングを行った。具体的には、圧力センサーを組み込んだ特製の弾性ベルトを両側大腿近位部に巻き下肢血流を制限しながら、20%1RMの負荷で、原則として1セット30回、3セットの膝伸展筋力トレーニングを行った。運動療法中は医師が付き添い、脈拍とSpO₂を連続的にモニターしながら安全に配慮した。

(倫理面への配慮)

研究課題「呼吸リハビリテーションにおける血流制限下レジスタンストレーニングの有効性に関する検討」として、東京大学大学院医学系研究科・医学部倫理委員会

にて審議のうえH17年6月27日に許可されている。

結 果

現時点までの対象は3例であるが、うち1例(69歳、男性、中等症COPD)は初回の膝伸展筋力トレーニング時に左膝違和感があり、症状は当日中に改善したものの安全面を配慮し中止とした。今回は、10週間の呼吸リハビリテーションを完遂した2症例の経過を報告する。

2症例の臨床的背景を表1に示すが、いずれも60歳台男性の重症COPD患者である。症例1は修正MRCスケールgrade2の呼吸困難があり、サルメテロールとオキシトロピウムを使用していた。運動療法は170mmHgの加圧下に、20%1RMの負荷で1セット30回、3セットの膝伸展筋力トレーニングを行った。トレーニング中に呼吸困難の増悪、SpO₂の低下はみられなかった。症例2は修正MRCスケールgrade3の呼吸困難があり、サルメテロールとオキシトロピウムに加えフルチカゾンを使用していた。運動療法は170mmHgの加圧下に、20%1RMの負荷で1セット20回、4セットの膝伸展筋力トレーニングを行った。症例2は1セット30回のトレーニングにより呼吸困難の増悪はなかったもののSpO₂<85%の著明な低酸素血症をきたした。1セットを20回に減量、セット数を4セットに増加する処方変更によりトレーニングの続行が可能であった。

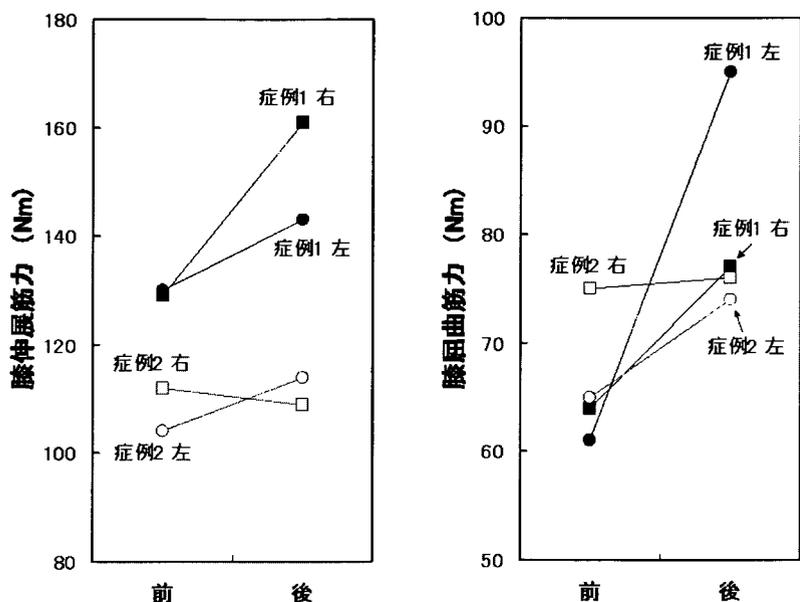
図1に呼吸リハビリテーション前後の下肢筋力の変化を示す。症例1の膝伸展筋力と膝屈曲筋力は左右ともに増加した。症例2の伸展筋力は左では増加したが右ではむしろ減少した。症例2の屈曲筋力は左右ともに増加した。膝上15cmで測定した大腿周径(cm)は、両症例ともにわずかながら増加した(症例1、右51.5→52.6、左52.6→52.7;症例2、右44.3→45.3、左45.2→45.8)。下腿周径は症例1、症例2ともに明らかな変化がなかった。

上肢筋力の指標とした握力の変化を図2に示す。症例1では右は増加、左は減少、症例2では左右ともに増加した。上腕と前腕の周径は、両症例ともに変化がなかった。呼吸筋力の変化を図3に示す。症例1、症例2ともに、P_ImaxとP_Emaxの増加がみられた。

運動耐容能の指標とした6分間歩行距離(m)は、症例1で増加がみられた(487→541)。症例2は初回の6分間歩行テストでSpO₂<85%となる著明な低酸素血症を呈したため、以後は同検査を中止した。

ADLスコアは、症例1ではリハビリテーション前後で

図1 下肢筋力の変化



変化しなかったが (96→96)、症例2では改善がみられた (89→92)。SGRQスコアは、2症例とも合計点の減少がみられQOLの改善を示した (図4)。個別の項目でも、症例1の「症状」が不変であった他は全項目が改善した。

図5に加圧トレーニングの前後に測定した乳酸、GHの血中濃度の経時変化を示す。症例1では乳酸は運動直後に、GHは15分後にピークを示す増加がみられた。症例2では乳酸が15分後をピークとして増加したものの、GHはほとんど変化しなかった。IGF-1およびVEGF

は、両症例ともに運動に伴う変化はみられなかった。

考 察

膝伸筋の加圧トレーニングを用いた呼吸リハビリテーションを2症例で完遂できた。膝伸筋力は症例2の右下肢以外では増加を示した。また2症例ともに両下肢の大腿周径がわずかながら増加し、筋肥大の可能性が示唆された。さらに直接トレーニングを行っていない膝屈筋力と呼吸筋力が両症例で増加した。評価可能であった症例1では運動耐容能が改善した。QOLは両症例で明らかに改善した。

症例2は労作時に低酸素血症をきたしやすく在宅酸素療法も考慮され得る症例であるが、本人の承諾が得られていない状況である。運動処方も1セット30回より20回に減量せざるを得ず、処方の減量が右膝伸筋力の増強を得られなかった一因かもしれない。またこの症例2では運動後に乳酸は増加しても成長ホルモンは増加せず、これも処方減量の影響かもしれない。あるいは労作時の低酸素血症に慣れているために下肢局所の低酸素血症が成長ホルモン分泌を刺激しにくくなっていた可能性も否定できない。症例数を増やすとともに、今後はトレーニング中の酸素吸入による運動処方の増量が効果の改善に結びつくか否かを見極める必要があるだろう。

運動処方も1セット30回より20回に減量せざるを得ず、処方の減量が右膝伸筋力の増強を得られなかった一因かもしれない。またこの症例2では運動後に乳酸は増加しても成長ホルモンは増加せず、これも処方減量の影響かもしれない。あるいは労作時の低酸素血症に慣れているために下肢局所の低酸素血症が成長ホルモン分泌を刺激しにくくなっていた可能性も否定できない。症例数を増やすとともに、今後はトレーニング中の酸素吸入による運動処方の増量が効果の改善に結びつくか否かを見極める必要があるだろう。

図2 上肢筋力の変化

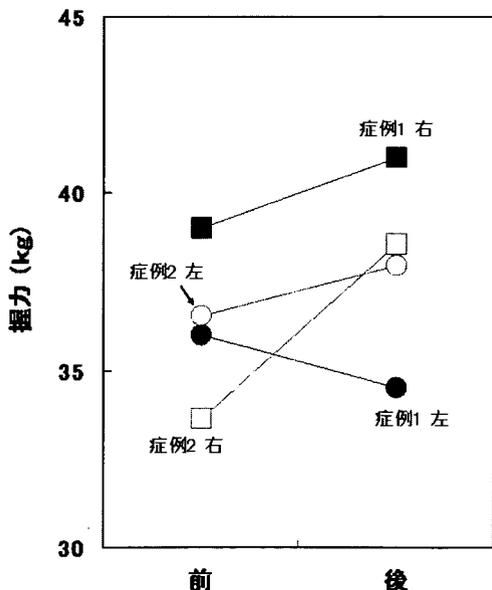
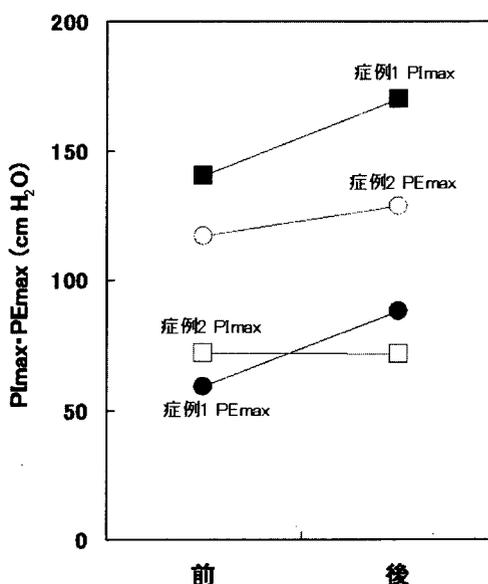


図3 呼吸筋力の変化



COPD患者における加圧トレーニングの有効性について、症例数の少ない今回の結果で評価することは難しい。しかし健康人で報告される低負荷での筋力増強と筋肥大が、COPD患者においても実際にあり得ることが示された。また特にQOLの改善が著明であったことより、呼吸リハビリテーションとしての有効性も大いに期待される。いずれにせよ今後症例を蓄積して検討する価値は充分にあるものと考えられる。

図4 健康関連QOLの変化

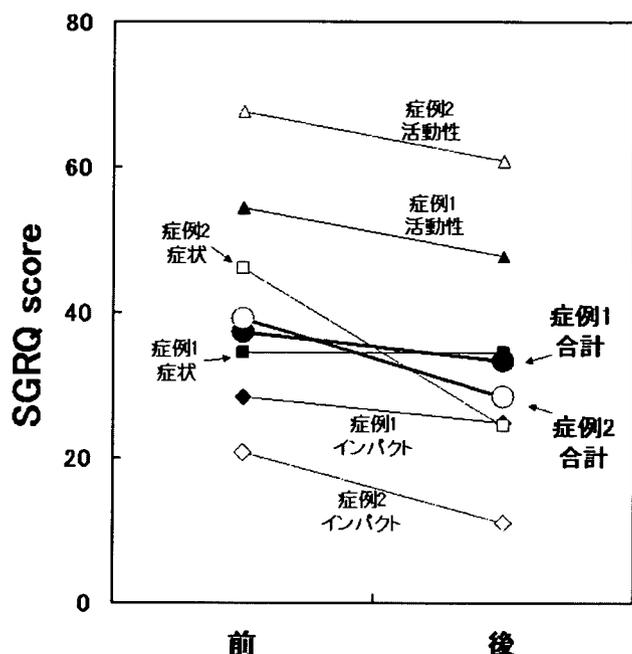
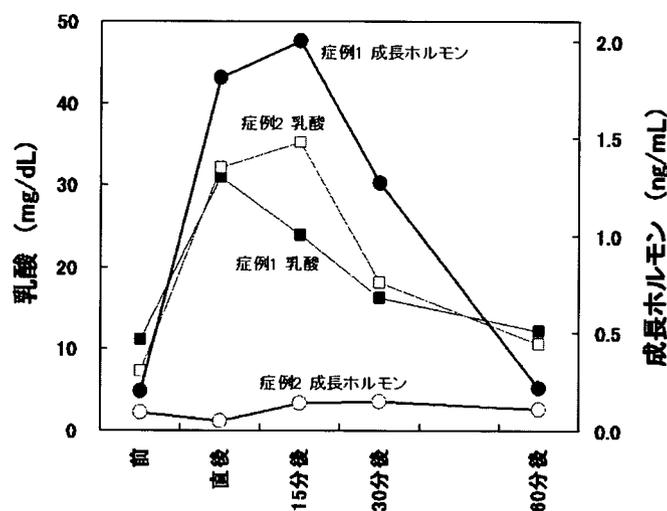


図5 乳酸と成長ホルモンの変動



COPD患者における加圧トレーニングの安全性についても今後の検討が必要である。もともと健康人における安全性についても十分な情報がなかったため、我々は全国195施設に対しアンケート調査を実施し、105施設から得られた有害事象を2006年に報告している。施設は病院、接骨院、トレーニング施設、リハビリテーション施設など多彩であり、トレーニングの目的は整形外科疾患・脳血管障害のリハビリテーション、各種スポーツの能力向上が主であった。調査した105施設で加圧トレーニングを実施した12642例のうち、有害事象は皮下出血

1651例 (13.1%)、しびれ164例 (1.3%)、脳貧血35例 (0.3%) の頻度が最も高かった。しかし他にも静脈血栓症7例 (0.06%)、虚血性心疾患2例 (0.02%)、横紋筋融解1例 (0.008%) と、稀ながらも注意を要する偶発症が報告された。

今回の検討においてもこのアンケート調査に基づき、全例で運動療法前に心電図、心臓超音波検査、下肢超音波検査を施行し、明らかな虚血性心疾患、肺高血圧症、深部静脈血栓症を除外することとした。また今回報告した2症例では、運動療法後に血中のCKとDダイマーの増加はなく、明らかな横紋筋融解と静脈血栓症が発症していないことを確認している。

健康人においては、加圧トレーニングにより血中のGH、IGF-1、VEGFが増加することが報告されている。一般的に筋肥大にはGHが大きく関わっているが、その機序はGHが肝臓に作用して分泌されるIGF-1が強い筋肥大効果を発揮するものと考えられている。またVEGFには血管新生を介して筋肥大に寄与する可能性がある。COPD患者においても症例1のように十分な加圧トレーニングを行えばGHは増加したが、この症例でもIGF-1とVEGFの増加をみとめなかった。症例1は筋力増強のわりに筋肥大はわずかであったが、IGF-1とVEGFが増加しなかったことと関連するのかもしれない。COPD

表1 2症例の臨床的背景

	症例 1	症例 2
年齢/性別	66/M	69/M
身長 (cm)	166	165
体重 (kg)	82.5	62.8
COPD の重症度	重症	重症
修正 MRC スケール	grade 2	grade 3
呼吸機能		
FVC (L)	3.08	4.57
FEV ₁ (L)	1.04	0.95
%FEV ₁ (%)	40.0	39.5
RV/TLC (%)	43.6	29.0
%DLCO (%)	103	42.4
動脈血液ガス		
PaO ₂ (Torr)	77.3	64.4
PaCO ₂ (Torr)	41.5	45.4

患者が筋肥大を得にくいことと関係する一般的な現象である可能性もあり、今後多くの症例での検討を進めなければならない。

結 論

COPD患者においても健常人と同様に、低負荷の加圧トレーニングによって下肢の筋量と筋力の増加が得られる可能性が示唆された。さらに呼吸筋力、運動耐容能、QOLの改善効果もみられた。加圧トレーニングを用いた運動療法はCOPD患者の呼吸リハビリテーションに有用な可能性があり、呼吸不全を呈する難治性呼吸器系疾患に対する新しい治療となることが期待される。

謝 辞

本研究は、厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）の助成によりなされたものである。

参考文献

- 1) Nakajima T, Takano H, Kurano M, Iida H, Kubota N, Yasuda T, Kato M, Meguro K, Sato Y, Yamazaki Y, Kawashima S, Ohshima H, Tachibana S, Nagata T, Abe T, Ishii N, Morita T. Effects of KAATSU training on haemostasis in healthy subjects. *Int J KAATSU Training Res.* 3:11–20, 2007.
- 2) Nakajima T, Kurano M, Iida H, Takano H, Oonuma H, Morita T, Meguro K, Sato Y, Nagata T, Kaatsu Training Group. Use and safety of KAATSU training: results of a national survey. *Int J KAATSU Training Res.* 2:5–13, 2006.
- 3) Iida H, Takano H, Meguro K, Asada K, Oonuma H, Morita T, Kurano M, Sakagami F, Uno K, Hirose K, Nagata T, Takenaka K, Suzuki J, Hirata Y, Furuichi T, Eto F, Nagai R, Sato Y, Nakajima T. Hemodynamic and autonomic nervous responses to the restriction of femoral blood flow by KAATSU. *Int J KAATSU Training Res.* 1:57–64, 2005.

COPDの病態形成機序についての研究

東京女子医科大学 第一内科

青柴 和徹 鬼澤 重光 周 方 辻 隆夫 永井 厚志

はじめに

COPDは加齢とともに増加する疾患であることから、その発症には肺の老化との関連性が指摘されている。本邦においても人口の高齢化に伴い、COPDの有病率はますます増加することが予測されているが、老化とCOPD発症との因果関係を明らかにすることは、社会医学および厚生労働行政の観点からも重要な課題である。

私どもの昨年度までの研究から、1) COPD患者の肺組織では肺胞上皮細胞や血管内皮細胞の細胞老化が進行していること、2) 細胞老化のために肺胞上皮細胞や血管内皮細胞の再生が妨げられて肺胞の破壊が進行していくこと、3) 喫煙は肺胞上皮細胞の老化を誘導すること、4) 高齢マウスでは気道や肺胞領域にT-リンパ球やB-リンパ球、マクロファージが浸潤しており、炎症関連遺伝子 (CD20、Blr1、CXCR-3、Pim-2、CD72、IL-8RB、C-Fgr、I κ B- ϵ 、CD8 β) の発現が増加していることが明らかにされた (1-3)。以上の結果からは、COPD患者では肺胞細胞の老化により肺胞の修復が妨げられていること、さらに加齢が肺の炎症を悪化させる要因となることが知られた。本年度の研究においては、COPD患者の気道においても同様の細胞老化が気道炎症やリモデリングの成因になるのではないかと考え、検討を行なった。

対象と方法

ヒト肺組織を用いて気道上皮の細胞老化について検討した。ヒト肺組織は肺気腫に対する肺容量減少術ないし肺癌に対する肺葉切除術に際して過去に採取された組織を用いた。組織の採取にあたっては患者より文書にて同意を得た。細胞老化の検討のためには、パラフィン包埋肺組織切片を抗p16抗体を用いて免疫蛍光染色した。また抗CC10抗体を用いた免疫蛍光染色を行ない、クララ細胞を同定した。肺組織切片を蛍光顕微鏡を用いて観察

し、p16陽性のクララ細胞数を算出した。さらにin vitroでクララ細胞の老化を誘導するためにヒトクララ様細胞 (NCI-H441) にテロメラーゼ阻害剤を添加して培養し、培養上清中に産生されたIL-8、TNF- α 、sICAM-1、TGF- β の濃度をELISA法により測定した。またin vivoでクララ細胞の老化を誘導するために雄C57/BL6マウスに3週間連続して、週1回クララ細胞を傷害するナフタレンまたは溶媒を腹腔内注射した。薬剤投与の翌日から3日間老化を誘導させるBrdUまたは溶媒を腹腔内投与した。薬剤の最終投与から1週間後に肺を摘出した。凍結肺組織切片を作製してsenescence-associated β -galactosidase活性を測定し、細胞老化の指標とした。またパラフィン包埋肺組織切片を作製し、抗CD45抗体を用いて免疫組織染色を行ない、気道周囲の炎症細胞を同定した。

結果

1) ヒト肺組織を用いた検討

COPD患者の末梢気道では対照非喫煙者に比べて細胞老化の指標であるp16陽性のクララ細胞が有意に増加していた (図1)。

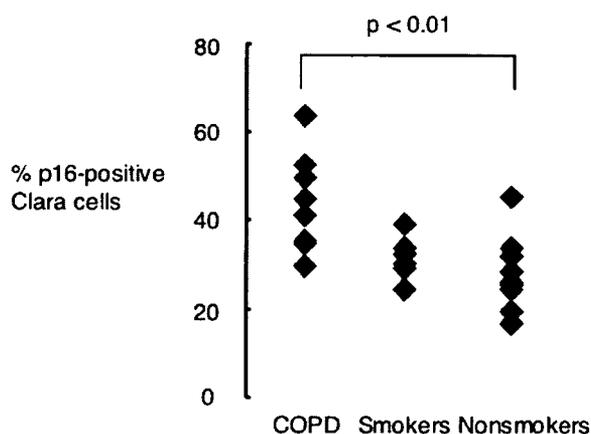


図1. COPD患者におけるクララ細胞の老化。末梢気道におけるクララ細胞のp16陽性率を示す。

2) 動物を用いた検討

ナフタレンとBrdUを反復与したマウスではsenescence-associated β -glucosidase陽性の老化クララ細胞が増加し、気道上皮の再生が抑制されていた。このクララ細胞老化マウスでは末梢気道周囲に浸潤したCD45陽性細胞が他群のマウスに比べて有意に増加していた。

3) 培養細胞を用いた検討

テロメラーゼ阻害剤を添加して老化させたNCI-H441細胞からは非老化細胞に比べて多量のTNF- α 、sICAM-1、TGF- β が産生されていた。IL-8の産生量については非老化細胞と有意差はみられなかった。

考 案

今年度の研究からは、1) COPD患者では末梢気道のクララ細胞が老化していること、2) クララ細胞を老化させたマウスでは、ナフタレンによる気道上皮傷害の修復が抑制されて気道炎症が増悪すること、3) 老化したクララ細胞からは多量のTNF- α 、sICAM-1、TGF- β などの炎症性および線維化サイトカインが産生されることが知られた。以上の結果から、COPD患者ではクララ細胞の老化のために末梢気道の傷害の修復が抑制されるとともに、老化細胞から産生されたメディエータが気道炎症や線維化を促進する機序が示唆された。したがって気道の老化がCOPDにおける慢性気道炎症やリモデリングを促進する可能性が示された。

結 論

COPDでは細胞老化のために末梢気道の修復機序が抑制されているとともに、老化がが気道炎症や線維化を促進する機序が明らかにされた。すなわち細胞の老化がCOPDの気道炎症やリモデリングを促進する可能性が示された。私どもの研究成績は、なぜ高齢者においてCOPDなどの慢性炎症性気道疾患が好発するかについて、一定の説明となる可能性がある。

参考文献

1. Tsuji T, Aoshiha K, Nagai A. Alveolar cell senescence in pulmonary emphysema patients. *Am J Respir Crit Care Med* 174: 886–893, 2006
2. Tsuji T, Aoshiha K, Nagai A. Cigarette smoke induces senescence in alveolar epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2004;31:643–649.
3. Aoshiha K, Nagai A. Chronic lung inflammation in aging mice. *FEBS Lett* 581:3512–6, 2007.

COPD患者の多面的な予後因子の検討

公立陶生病院 呼吸器・アレルギー内科

谷口 博之 木村 智樹 近藤 康博 西山 理

加藤 景介 片岡 健介

同 中央リハビリテーション部

渡辺 文子 小川 智也 有蘭 信一

はじめに

種々のガイドラインで、COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease) の重症度は一秒量の予測値に対する割合で分類されている¹⁾²⁾。一方、以前からCOPDの予後因子としてBMI (Body Mass Index) や呼吸困難感、運動耐容能などが報告されている²⁾。Celliらは閉塞性換気障害のみならず、呼吸困難度、BMI、6分間歩行距離6 minuts walk distance : 6MWD)を加えたスコアが一秒量よりもより予後を予測できると報告した³⁾。また近年ではCOPDは全身性疾患として捉えられるようになってきている。本邦においてこの方面の研究は未だ十分とはいえず、今回我々は、肺機能のほか呼吸困難感・健康関連QOL・運動耐容能など多面的に評価した当院のCOPD患者の予後に及ぼす因子について検討した。

方 法

対象は1997年から2004年に外来通院中のCOPD患者で以下の多面的な評価を行った105例。平均年齢67.7歳、男性94例、女性11例、項目としては、年齢、性別、BMI、肺機能検査、吸気筋力 (P_Imax) ・呼気筋力 (P_Emax) 、血液ガス分析、呼吸困難感の指標としてModified MRC score、Baseline dyspnea Index (BDI)⁴⁾、健康関連QOLとしてSt George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)⁵⁾のsymptom、activity、impact、totalの各スコア、運動耐容能の評価は6分間歩行検査 (6MWD) を用いた。

正常値の明らかでない項目に関しては、Martinezらの方法⁶⁾に従い、結果が不良である群が約20%になるように二群に分けた。多面的評価項目の中で予後に寄与する因子について、単変量Cox's proportional hazards modelを用い、検討した。また、有意と判断された予後因子をさらに多変量Cox's proportional hazards model

を用い解析した。2群の予後の比較はLog-Rank検定を用いた。すべての解析で $p < 0.05$ を統計学的に有意とした。

結 果

平均観察期間は62ヶ月、全死亡は30例(28.6%)、呼吸不全死は19例(18.1%)であった。患者背景を表1に示す。また、多面的な評価の結果を表2に示す

単変量解析による、多面的な評価項目と予後との相関を表3に示す。BMI < 17.5 (ハザード比、全死亡4.450、呼吸不全死4.857) ・6MWD < 350m (同2.903、4.441) ・IC/TLC < 25% (同2.308、3.618) ・%FEV₁ < 30% (同2.388、4.641) ・FEV₁% < 29% (同2.780、4.232) で全死亡と呼吸不全死の共に有意な予後因子であった。また、%DL_{CO}/VA < 45% (ハザード比2.456) で全死亡のみ、P_Imax < 40cmH₂O (同3.873) ・%RV > 205% (同2.772) は呼吸不全死のみで有意な予後因子であった。

多変量解析による、多面的な評価項目と予後との相関を表4に示す。BMI < 17.5 (ハザード比、全死亡5.068、呼吸不全死6.834) と6MWD < 350m (同2.716、3.178) が全死亡と呼吸不全死の共に有意な予後因子であり、P_Imax < 40cmH₂O (同2.923) ・%FEV₁ < 30% (同3.117) は呼吸不全死のみで有意な予後因子であった。今回の検討では呼吸困難や健康関連QOLの各項目は予後との関連を示さなかった。

BMI (17.5以上と17.5未満) 、6MWD (350m以上と350m未満) 、P_Imax (40cmH₂O以上と40cmH₂O未満) 、%FEV₁ (30%以上と40%未満) にわけた予後を示す(図1-4)。BMI、6MWD、%FEV₁は全死亡・呼吸不全死共に、P_Imaxでは呼吸不全死のみでLog-Rank検定にて群間に有意な差を認めた。

表1. 患者背景と転帰

対象症例	105例
平均年齢	67.7±9.2歳 (32~85)
性別	男性:94例(89.5%)、女性:11例(11.1%)
平均観察期間(月)	62±27 (6~118)
死亡	30例 (28.6%)
死因	
呼吸不全	19例
他疾患	11例
(肺癌3例、大動脈瘤1例、胃癌、食道癌、直腸癌、尿管癌、吐血、細菌性心内膜炎、不明、各1例)	

表2. 多面的な評価の結果

BMI	2	0.5±3.7	(14.0~30.6)
Modified MRC		2.7±0.6	(1~4)
BDI		7.0±2.0	(1~12)
SGRQ			
Symptom		55.5±20.6	(18.3~100.0)
Activity		62.8±19.4	(6.0~93.3)
Impact		34.4±19.5	(1.7~85.6)
Total		46.4±17.3	(10.2~89.2)
6分間歩行距離(m)		447±120	(166~710)
PI max (cmH ₂ O)		68.8±29.9	(17.9~163.5)
PE max (cmH ₂ O)		114.4±52.9	(20.5~248.2)
FVC (L)		2.60±0.74	(0.86~4.51)
FVC %Pred		82.3±19.5	(36.3~142.3)
FEV1.0 (L)		0.99±0.41	(0.38~2.24)
FEV1.0 %Pred	43.	9±16.1	(13.7~95.0)
FEV1.0% (%)		37.8±9.9	(15.4~67.5)
FRC %Pred		108.8±24.4	(61.7~225.6)
RV %Pred		167.0±44.2	(72.6~296.2)
TLC %Pred		109.7±15.5	(62.4~180.5)
RV/TLC (%)		49.1±9.7	(26.0~71.1)
IC (L)		1.70±0.52	(0.49~3.19)
IC/TLC (%)		30.7±7.8	(13.1~25.9)
DLco %Pred *		89.4±27.7	(28.8~161.7)
DLco/VA %Pred *		66.5±26.0	(23.5~151.3)

(*: n=103)

表3. 単変量解析(Cox比例ハザード) (n=105)

変数	分類	n	全死亡		呼吸不全死	
			ハザード比 (95%CI)	p	ハザード比 (95%CI)	p
年齢	≥70	47	0.984 (0.508-2.032)	0.9642	1.185 (0.480-2.923)	0.7128
性別	男性	94	6.232 (0.833-46.636)	0.0748	3.882 (0.506-29.769)	0.1918
BMI	<17.5	22	4.450 (2.002-9.895)	0.0002	4.857 (1.761-13.399)	0.0023
BDI	≤4	14	1.376 (0.560-3.384)	0.4862	1.879 (0.673-5.248)	0.2286
MRC	4	6	0.890 (0.211-3.749)	0.8734	1.415 (0.325-6.163)	0.6439
SGRQ						
Symptom	>76	21	1.853 (0.848-4.049)	0.1221	1.541 (0.554-4.285)	0.4071
Activity	≥80	20	1.202 (0.545-2.650)	0.6497	1.571 (0.511-4.042)	0.3486
Impact	>56	20	0.961 (0.411-2.252)	0.9278	1.390 (0.526-3.677)	0.5065
Total	>63	21	1.337 (0.609-2.938)	0.4690	1.743 (0.680-4.465)	0.2471
6MWD(m)	<350	21	2.903 (1.414-5.959)	0.0037	4.441 (1.783-11.061)	0.0014
minSpO ₂ (%)	≤82	21	0.903 (0.386-2.167)	0.8152	1.045 (0.374-2.919)	0.9331
Borg	>5	23	0.708 (0.269-1.867)	0.4850	0.925 (0.303-2.821)	0.8907
PE max (cmH ₂ O)	<67	20	1.218 (0.561-2.644)	0.6184	0.832 (0.295-2.384)	0.7276
PI max (cmH ₂ O)	<40	21	2.014 (0.957-4.240)	0.0692	3.873 (1.570-9.553)	0.0033
FVC %Pred (%)	<80	49	0.846 (0.412-1.740)	0.6499	1.299 (0.520-3.245)	0.5755
FEV1 %Pred (%)	<30	22	2.388 (1.115-5.115)	0.0250	4.641 (1.822-11.821)	0.0013
FEV1 _{1%} (%)	<29	20	2.780 (1.317-5.868)	0.0073	4.232 (1.712-10.462)	0.0018
DLco %Pred (%)	<65	21	1.313 (0.492-3.501)	0.5865	1.317 (0.374-4.638)	0.6681
DLco/VA %Pred (%)	<45	20	2.456 (1.072-5.624)	0.0336	2.516 (0.887-7.136)	0.0828
IC (L)	<1.3	21	1.374 (0.628-2.809)	0.4264	2.303 (0.923-5.746)	0.0737
RV %Pred (%)	>205	21	1.929 (0.887-4.196)	0.0973	2.772 (1.087-7.068)	0.0327
TLC %Pred (%)	>120	20	1.280 (0.489-3.349)	0.6152	1.400 (0.407-4.816)	0.5937
RV/TLC (%)	>56	22	1.541 (0.715-3.321)	0.2702	1.815 (0.705-4.678)	0.2169
IC/TLC (%)	<25	21	2.308 (1.094-4.868)	0.0280	3.618 (1.462-9.955)	0.0054

(*: N=103)

考察

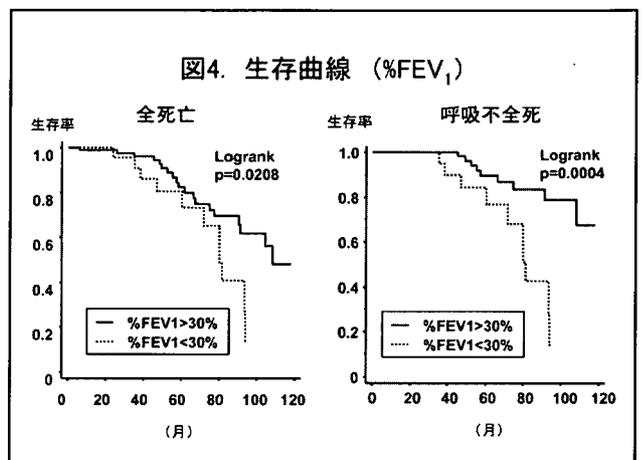
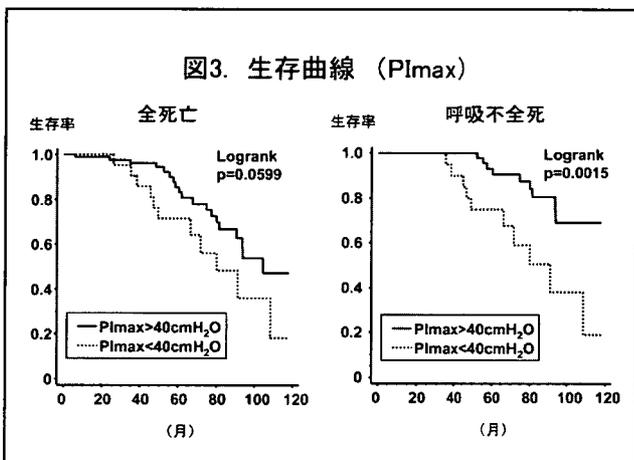
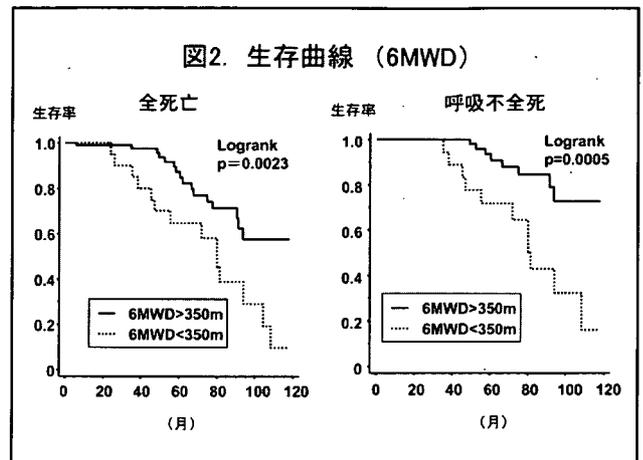
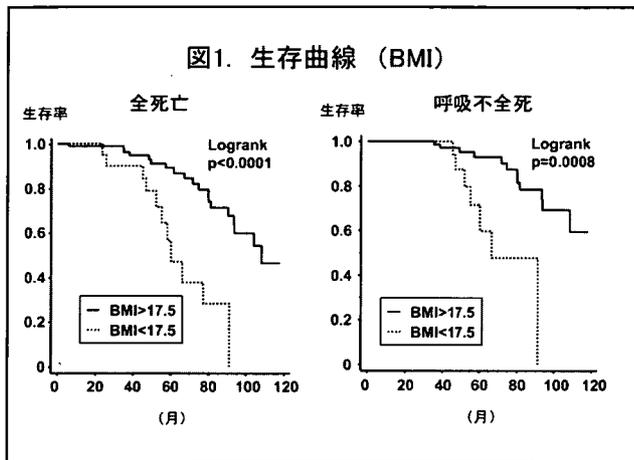
今回当院の外来通院COPD患者で、年齢・性別・BMI・呼吸困難感・健康関連QOL・肺機能検査・運動耐容能を評価した症例について、予後因子を検討した。単変量解析では、BMI<17.5、6MWD<350m、IC/TLC<25%、%FEV₁<30%、FEV_{1%}<29%で全死亡と呼吸不全死の共に有意な予後不良因子であった。また、%DLco/VA<45%で全死亡のみ、PImax<40cmH₂O、%RV>205%は呼吸不全死のみで有意な予後不良因子であった。また多変量解析ではBMI<17.5と6MWD<350mが全死亡と呼吸不全死の共に有意な予後不良因子であり、PImax<40cmH₂Oと%FEV₁<30%は呼吸不全死のみで有意な予後不良因子であった。

従来COPDにおいて、一秒量の低下と予後との関連が示され、ガイドラインで重症度の指標とされてきた¹⁾²⁾。一方で、栄養状態⁷⁾や呼吸困難感⁸⁾や運動耐容能⁹⁾¹⁰⁾などからも予後が予測されることが報告されていた。2004年にCelliらはこれらを統合したBODE indexがよりよく予後を予測できることを報告した³⁾。一方Martinezらは609例の検討で、この指標に加え、年齢、酸素の使用、貧血、RV、DLco、CTでの気腫の分布なども独立した予後の指標であることを報告している⁶⁾。今回の我々の検討では、外来通院患者が対象で重度の呼吸困難症例が少なかったため、より強い予後因子であるBMIと6MWDのみが抽出されたのではないかと考えられる。

今回の検討で、多変量解析ではPImaxと%FEV₁が呼吸不全死については有意な予後因子であった。このことから呼吸不全死には呼吸機能が独立して影響を及ぼしていることが分かる。COPDは近年全身疾患と捉えられ、欧米の報告ではCOPDの死因は呼吸不全死よりも虚血性心疾患や肺癌によるものが多いと報告されている¹¹⁾¹²⁾¹³⁾。一方Miyamotoらは本邦のCOPD患者の死因の2/3は呼吸不全死であると報告している¹⁴⁾。今回の我々の検討でも、呼吸不全死は全死亡の63%であり、Miyamotoらの報告と一致している。死因の違いから考えると、欧米で報告されている予後予測因子を本邦のCOPD患者に

表4. 多変量解析(Cox比例ハザード) (n=105)

変数	分類	n	全死亡		呼吸不全死	
			ハザード比	p	ハザード比	p
BMI	<17.5	22	5.068 (2.134-12.040)	0.0002	6.834 (2.134-21.880)	0.0012
6MWD (m)	≤350	21	2.716 (1.194-6.175)	0.0171	3.178 (1.033-9.780)	0.0438
PImax (cmH ₂ O)	<40	21	1.409 (0.651-3.050)	0.3847	2.923 (1.121-7.625)	0.0283
FEV ₁ %Pred (%)	<30	22	1.591 (0.653-3.875)	0.3066	3.117 (1.047-9.279)	0.0411
IC/TLC (%)	<25	21	1.004 (0.423-2.381)	0.9926	1.082 (0.396-2.961)	0.8773



当てはめる際には注意が必要ではないと思われる。

結論として、当院のCOPD症例において、BMI<17.5と6MWD<350mが全死亡における有意な予後不良因子であった。また呼吸不全死においては、これに加えP_Imax<40cmH₂Oと%FEV₁<30%が有意な予後不良因子であった。

参考文献

1. NHLBI/WHO Workshop Report. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Updated 2006
2. 日本呼吸器学会COPDガイドライン第2判作成委員会：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。メディカルレビュー社，東京，2004.
3. Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The Body-Mass Index, Airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise

Capacity Index in Chronic Obstructive Pulmonary Disease; N Engl J Med 2004; 350: 1005-1012.

4. Mahler DA, Weinberg DH, Wells CK, Feinstein AR. The measurement of dyspnea, contents of two new clinical indexes. Chest 1984; 85: 751-758.
5. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, Littlejohns P. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation: The St. George's Respiratory Questionnaire. Am Rev Respir Dis 1992; 145: 1321-1327.
6. Martinez FJ, Foster G, Curtis JL, et al. Predictors of Mortality in Patients with Emphysema and Severe Airflow Obstruction: Am J Respir Crit Care Med 2006; 173: 1326-1334
7. Landbo C, Prescott E, Lange P, et al. Prognostic Value of Nutritional Status in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 1856-1861
8. Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, et al. Dyspnea

- Is a Better Predictor of 5-Year Survival Than Airway Obstruction in Patients With COPD. *CHEST* 2002; 121:1434–1440
9. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, et al. Analysis of the Factors Related to Mortality in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 544–549
 10. Pinto-Plata VM, Cote C, Cabral H, et al. The 6-min walk distance: change over time and value as a predictor of survival in severe COPD. *Eur Respir J* 2004; 23: 28–33
 11. Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, et al. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 333–339
 12. Fuhrman C, Jouglu E, Nicolau J, et al. Deaths from chronic obstructive pulmonary disease in France, 1979–2002: a multiple cause analysis. *Thorax* 2006; 61: 930–934
 13. Jensen HH, Godtfredsen NS, Lange P, et al. Potential misclassification of causes of death from COPD. *Eur Respir J* 2006; 28: 781–785
 14. Miyamoto K, Aida A, Nishimura M, et al. Gender effect on prognosis of patients receiving long-term home oxygen therapy. The Respiratory Failure Research Group in Japan. *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 1995; 152: 972–976.

北海道COPDコホート研究第3報 —COPD増悪に関する因子の検討—

北海道大学大学院呼吸器内科学分野、北海道大学病院第一内科

西村 正治 牧田 比呂仁 長井 桂 伊藤 洋子

南須原 康行 別役 智子

北海道COPDコホート研究グループ

研究要旨

北海道COPDコホート調査において、2年間追跡し得た時点でCOPD増悪に関連する因子を解析すると、処方の変更追加により判定された増悪では、気流制限に加え、BMIが重要な因子であった。

はじめに

気道病変優位型COPDと肺気腫病変優位型COPDは、薬物治療に対する反応性、QOL、自然経過（増悪の頻度、1秒量の経年変化、生命予後、合併症など）の臨床的特徴が異なる可能性がある^{1,2)}。また、COPDは全身性疾患であり、気流制限の重症度に加えて呼吸困難度、BMI、運動耐容能がCOPDの予後に影響することが示唆されている³⁾。

我々は、これまでの報告で肺気腫病変優位型のCOPDでは、非肺気腫型COPDと同程度に、 β_2 刺激薬吸入による効果は認められる一方、同程度の気流制限をもつCOPD間でも肺気腫病変優位型のCOPDでは、BMIが低値であり、QOLが悪化していることを報告し、気流制限以外の臨床的な意義を肺気腫病変が有していることを示した。

そこで今回、現在進行中の北海道COPDコホート調査に登録され、2年間追跡し得た時点でのCOPDの増悪頻度と、増悪を規定する因子について、気流制限の可逆性や肺気腫病変の影響を含め検討した。

研究方法

対象は北海道COPDコホート研究に登録し2年間追跡しえた208名（ステージ1：48名、ステージ2：98名、ステージ3-4：62名）。診断はGOLDガイドラインに基づき、臨床的診断された気管支喘息、肺癌、肺線維症、気管枝拡張症などを除外した。全例喫煙歴を有し、 α_1

アンチトリプシン欠損症例は認めなかった。

全例で詳細な病歴、息切れ、慢性の咳嗽・喀痰症状の有無、喫煙状況を聴取し、半年ごとに気管支拡張薬（salbutamol, 0.4 mg）吸入前後での肺機能検査を、肺高分解能CT検査、SGRQによるQOL調査、血液生化学検査は1年ごとに施行した。肺気腫病変は、高分解能肺CT画像を視覚的に評価しスコア化した⁴⁾。増悪の判定は毎月の往復葉書と電話による症状確認およびカルテ調査により行い、臨床症状による基準で判定した増悪と⁵⁾、臨床症状の増悪かつ処方の追加変更で判断した増悪の2つの基準で行った。これらの増悪の指標を従属変数に、年齢、性別、1秒量、1秒量の可逆性、息切れ、慢性咳嗽・喀痰症状、喫煙状況、BMI、肺気腫スコアを独立変数として増悪に寄与する因子をロジスティック回帰分析を用い解析した。

（倫理面への配慮）

北海道大学「医の倫理委員会」に「慢性閉塞性肺疾患の新たな病型分類の特徴と自然経過の解明に関する研究」として審査を申請し、既に平成14年12月付けで承認されている。また、すべての患者において、調査開始時に同意説明文章を用いてコホート調査と遺伝子検査の内容を説明し、それぞれ書面で同意を取得した。

研究結果

増悪の頻度は増悪の定義、つまり増悪の重症度によって異なる。そこでCOPDの増悪を臨床症状の悪化による

COPD症例の増悪の頻度

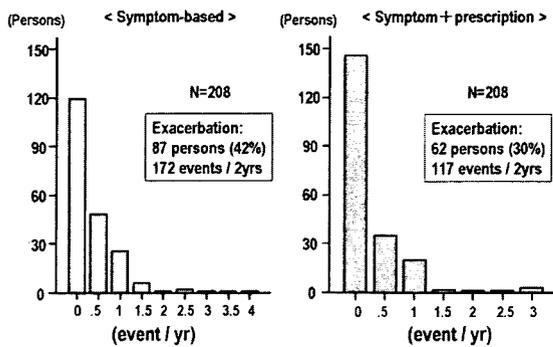


図1. COPD増悪の頻度。(左)：臨床症状の悪化による定義、(右)：処方追加変更による定義

COPD病期別の増悪の頻度

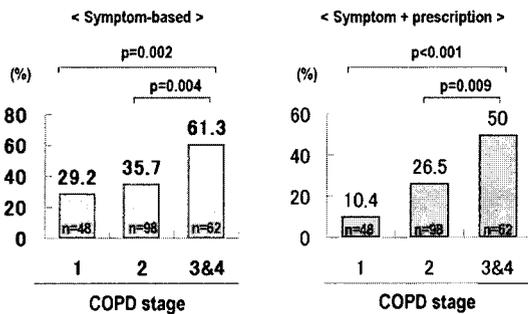


図2. COPDの病期別にみると、臨床症状の悪化、処方の追加のどちらの定義で増悪を規定しても、軽症、中等症COPDに比較し、重症または最重症のCOPD症例は増悪する症例が有意に多かった。

COPD病期別の増悪回数

2年間の経過観察中に、増悪があった患者のみ
(Events / person who experienced exacerbation)

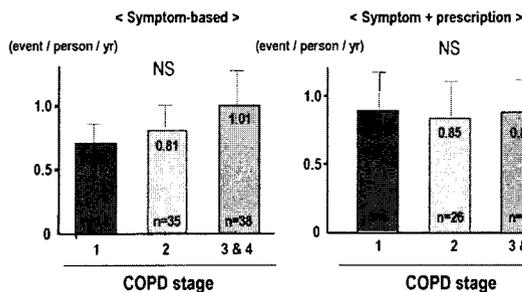


図3. 2年間で1度でも増悪を発症したCOPD症例でのみ検討すると、1人あたりの増悪の頻度はCOPD病期間で有意差はなかった。

定義と、処方の追加変更による定義を用いて解析した。臨床症状によるCOPDの増悪基準では2年間で87名42% (合計172回)の症例に増悪を認め(図1)、1秒量の低下は増悪のない群(-26ml/yr)と比較し有意差を認めなかった(増悪群:-11ml/yr)。処方の追加変更による基準では62名30%(合計117回)の症例に増悪を認め、同様に1秒量の低下に2群間で有意差を認めなかった(-22ml/yr vs. -19ml/yr)。

COPDの病期別にみると、どちらの増悪基準で検討しても、軽症、中等症COPDに比較し、重症または最重症のCOPD症例は増悪を起こす症例が有意に多かった(図2)。しかし、2年間に1度でも増悪を発症したCOPD症例のなかで検討すると、1人あたりの増悪の頻度は、COPD病期間で有意差はなかった(図3)。

つぎに増悪の発症割合を慢性の咳嗽・喀痰症状の有無で検討した。慢性の咳嗽や喀痰を有するCOPD症例(20名、11%)は、増悪を発症する割合が有意に高かった。増悪を発症した症例でみた増悪頻度は、2群間で有意差はなかった(図4)。また、BMIによる増悪の発現に有意差はなかったが、2年間で1度でも増悪を起こした症例で検討すると、BMIが低いCOPD症例では増悪の発現頻度が高い傾向にあった(図5)。

従属変数を症状で定義した増悪とし、年齢、性別、BMI、喫煙指数、喫煙状況、慢性咳嗽・喀痰症状、息切れ、対予測1秒量、1秒量の可逆率、肺気腫スコアを独立変数として解析したロジスティック回帰分析の結果は、対予測1秒量が独立した増悪規定因子であった(Odds ratio [OR] 0.54, $p=0.009$; 表1)。また、処方の追加変更で定義した増悪を従属変数としてロジスティック回帰分析を行うと、対予測1秒量に加えBMIが独立して関与することが明らかとなった([OR] 0.88, $p=0.021$; 表2)。

考 察

従来、慢性閉塞性肺疾患(COPD)は、慢性気管支炎型、または肺気腫型と臨床的に病型分類を試みられてきたが、第1報で報告したように、すべてのCOPD症例に肺CT検査を施行し評価した結果、同じ病期のCOPD症例でも、肺気腫病変の程度は様々であり、また、中樞気道病変である慢性気管支炎症状の有無も、肺気腫病変の存在には依存しないことが明らかとなった⁷⁾。

また、第2報で報告したように、COPD病期が同じ症例でも、肺気腫病変が重症なCOPDはBMIが低値であり、

慢性咳嗽・喀痰症状と増悪の頻度
< Symptom-based >

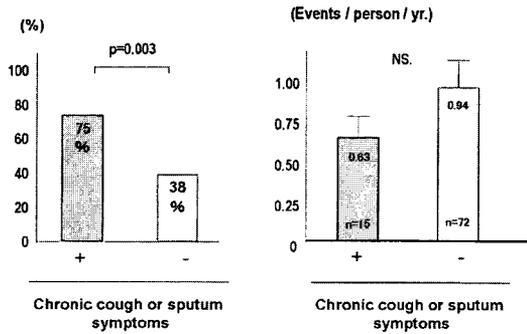


図4. (左)：慢性の咳嗽・喀痰症状の有無でみた、増悪の発症割合。慢性の咳嗽や喀痰を有するCOPD症例(20名、11%)は、増悪を発症する割合が有意に高かった。(右)：増悪を発症した症例のみみた増悪頻度。2群間で有意差はなかった。

BMIと増悪の頻度
< Symptom-based >

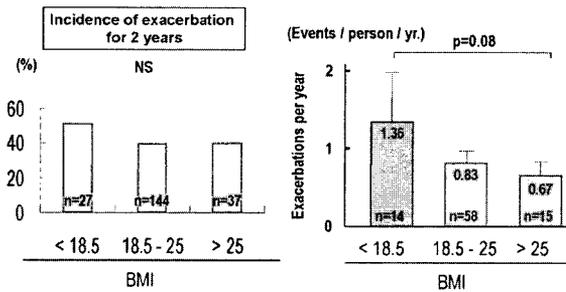


図5. BMIによる増悪の発現に有意差は認めなかったが、2年間で1度でも増悪を起こした症例で検討すると、BMIが低いCOPD症例では増悪の発現頻度が高い傾向にあった。

QOLが悪化していることを報告した⁷⁾。このように近年、気流制限のみならず、全身性疾患としてのCOPDが注目され、気流制限の重症度に加えて呼吸困難度、BMI、運動耐容能がCOPDの予後に影響することが示唆されている³⁾。

今回、北海道COPDコホート調査2年間追跡時点でCOPDの増悪に着目し、気流制限以外に肺気腫の程度、可逆性、呼吸困難、BMIなどの因子と増悪の関連を解析した。

ロジスティック回帰分析により、処方追加により診断された増悪では、気流制限に加え、BMIが独立して重要な関連因子であることが明らかとなった。この結果は、COPD増悪危険因子に関して、COPDの重症度である気流制限に加えて、全身性の病態指標のひとつであ

表1. 症状で定義した増悪を規定する因子 (ロジスティック回帰分析)

Multivariate logistic regression analysis
< Symptom-based >

	Odds ratio	95% C.I.	P value
FEV ₁ , %predicted	0.54	0.34 - 0.86	0.009
BMI	0.92	0.84 - 1.01	0.095
FHJ	0.31	0.07 - 1.49	0.146
慢性咳嗽喀痰症状	0.77	0.23 - 2.59	0.677

除外した変数: 年齢、性別、肺気腫スコア、現在喫煙の有

表2. 処方の追加で定義した増悪を規定する因子 (ロジスティック回帰分析)

Multivariate logistic regression analysis
< Symptom + prescription >

	Odds ratio	95% C.I.	P value
FEV ₁ , %predicted	0.35	0.19 - 0.63	0.001
BMI	0.88	0.79 - 0.99	0.021
FHJ	0.25	0.05 - 1.29	0.098
慢性咳嗽喀痰症状	0.49	0.13 - 1.82	0.285

除外した変数: 年齢、性別、肺気腫スコア、現在喫煙の有

るBMIが関与していることを示す。

今後は気管支病変の解析を進めるとともに、さまざまな病型分類に基づいて疾患の自然歴、急性増悪の程度を追跡する計画である。

結 論

COPD増悪の危険因子としては気流制限の重症度に加えてBMIの低下が重要であり、肺気腫の重症度は関与しない。

謝 辞

本研究は研究室スタッフをはじめとして、以下の多くの共同研究施設、共同研究者のご協力により、おこなわれてきたものであり、ここに深く謝意を表します。(敬

称略)国家公務員共済組合幌南病院：川上義和、西浦洋一、齊藤拓志、福家聡、岩見沢労災病院：木村清延、中野郁夫、五十嵐毅、岩見沢市立総合病院：上村明、白間信行、北海道社会保険病院：秋山也寸史、岸不盡彌、札幌社会保険総合病院：高岡和夫、土肥勇、市立札幌病院：小倉滋明、秋江研志、市立小樽病院：中野 剛、竹藪公洋、勤医協中央病院：伊志嶺篤、中野亮司、天使病院：神島薫、長谷川靖、北海道大学医学部保健学科：宮本顕二、放射線科：小野寺祐也、宮坂和男、第一内科：長井桂、伊藤洋子、細川剛、長谷川大、遺伝子解析：小畑佳子、吉岡香奈、秋山智子、北海道COPDコホート研究会：牧田比呂仁、三原敦子、足利秀香、高木優子

参考文献

- 1) 日本呼吸器学会COPDガイドライン第2版作成委員会(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第2版. メディカルレビュー社, 東京, 2004
- 2) NHLBI/WHO Workshop Report. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Updated 2006
- 3) Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 350:1005-1012, 2004
- 4) Goddard PR, Nicholson EM, Laszlo G, Watt I. Computed tomography in pulmonary emphysema. *Clin Radiol*. 33:379-387, 1982
- 5) Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. . Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med*. 106: 196-204, 1987
- 6) Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest*. 117(5 Suppl 2): 398S-401S, 2000
- 7) Makita H, Nasuhara Y, Nagai K, Ito Y, Hasegawa M, Betsuyaku T, Onodera Y, Hizawa N, Nishimura M; Hokkaido COPD Cohort Study Group. Characterisation of phenotypes based on severity of emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 62: 932-7, 2007

COPDにおける気腫病変と椎体骨密度との関係 —胸部CT画像による検討—

京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学

大原 直 平井 豊博 室 繁郎 寺田 邦彦 黄瀬 大輔
春名 茜 丸毛 聡 工藤 恵 西岡 慶善 星野 勇馬
小川 恵美子 陳 和夫 三嶋 理晃

はじめに

慢性閉塞肺疾患(COPD)は単に肺だけを侵す疾患ではなく全身性疾患であることが知られている¹⁾。骨粗鬆症はその代表的なものであり、骨粗鬆症を原因とした椎体骨折は、呼吸障害²⁾やQOLの低下など予後を悪化させることから、COPDの管理において骨粗鬆症を評価することは重要と考えられる。骨粗鬆症の評価法としては骨密度測定が用いられるが、その中の一つに定量的CT検査があり^{3)–5)}、CTで測定した椎体のCT値と病理学的に検討した椎体の骨密度との間には良好な相関関係があることが報告されている⁶⁾。従来、胸部CT検査は肺気腫病変の評価にも広く用いられてきており、CT画像上の肺野低吸収領域は、病理組織上の肺気腫病変の広がりとも一致することも報告されている^{7)–9)}。従って、胸部CTは、肺野の気腫病変と椎体の骨密度の両者を同時に評価できる能力をもつ検査であると考えられる。

COPD患者における骨粗鬆症に関与する要因としては、体格指数(BMI)^{10)–13)}、一秒量(FEV₁)¹⁰⁾¹³⁾、喫煙¹⁰⁾、動脈血酸素分圧(PaO₂)¹⁴⁾などが知られているが、COPD自体が骨粗鬆症を引き起こすのではないかという報告もある^{10)–13)}。しかし肺気腫病変の広がりとも骨粗鬆症との関係はこれまで明らかにされていない。そこで本研究では当施設にて行われた胸部CT画像を定量的に解析し、気腫病変の広がりとも椎体の骨密度との関係の評価した。

対象と方法

当院通院中の男性COPD患者65例を対象とした。呼吸機能検査および胸部CT撮影を同日に行い評価を行った。CTは64列MDCTを用いてスライス厚0.5mmで撮影した。

骨密度の評価として、McBroomらの報告⁶⁾を基に、

以下の手順で椎体のCT値を測定した。まず、DICOM画像表示のできるフリーウェアであるOsiriXソフトを用いて、矢状断画像、前額断画像を再構成し、第4胸椎(T4)、第7胸椎(T7)、第10胸椎(T10)、第1腰椎(L1)のそれぞれの中央にあたるスライスを選択した。次に椎体前部におさまる最大の楕円形の関心領域(region of interest; ROI)を描き、ROI内の平均CT値を求めた。

肺気腫病変の評価には、当科にて独自に開発したプログラムを用いた¹⁵⁾¹⁶⁾。大動脈弓上縁から横隔膜上縁までの肺野スライス(平均88.6スライス)を用いて、CT画像上の肺野全体に占める肺野低吸収領域の割合(percentage of the low attenuation area; LAA%、閾値-960HU)をLAA%=(全スライスのLAAの画素数)/(全スライスの肺野画素数)×100(%)として計算し、肺気腫病変の程度を表す指標とした。

なおデータは特に記載がないかぎり平均±標準偏差で表記している。

結果

患者背景、CT画像からの測定項目を表1に示した。椎体の位置によってCT値に有意な差を認め、T4にて最大値(179±46HU)をとりL1にて最小値(119±47HU)を示した。椎体の骨密度の評価には腰椎を使用することが多いため胸椎の骨密度との比較を行ったが、いずれの胸椎のCT値とも腰椎のCT値は良好な相関を示し、L1に対する相関係数は、T4で0.823、T7で0.861、T10で0.927であった。一椎体の影響を減じるため以降の解析には3胸椎(T4、T7、T10)から得られたCT値の平均胸椎CT値とし、LAA%および呼吸機能との評価に用いた。

平均胸椎CT値と呼吸機能、LAA%の関連性を表2に

表1 患者背景

	平均	±	標準偏差
年齢 (歳)	68.5	±	9.1
BMI (kg/m ²)	21.3	±	2.7
喫煙指数 (pack-years)	70.2	±	37.6
FEV ₁ (ml)	1797	±	632
%FEV ₁ (%)	62.0	±	18.2
RV/TLC (%)	43.0	±	8.0
DLco/V _A (ml/min/mmHg/L)	2.75	±	1.10
第4胸椎のCT値 (HU)	179	±	46
第7胸椎のCT値 (HU)	151	±	43
第10胸椎のCT値 (HU)	150	±	46
第1腰椎のCT値 (HU)	119	±	47
LAA% (%)	18.6	±	10.4

LAA%: 肺野全体に閉める肺野低吸収領域の割合

表2 平均胸椎CT値に対する相関係数

	相関係数	p値
年齢	-0.391	0.0013
BMI 0.363		0.0030
喫煙指数	-0.072	N.S.
FEV ₁	0.286	0.0209
%FEV ₁	0.181	N.S.
RV/TLC -0.241		N.S.
PaO ₂ 0.267		0.0428
LAA% -0.522		<0.0001

LAA%: 肺野全体に閉める肺野低吸収領域の割合

N.S.: not significant

示した。平均胸椎CT値は年齢、BMI、FEV₁、PaO₂、LAA%と有意な相関関係を示した。LAA%、年齢、BMI、喫煙指数、FEV₁、PaO₂を独立変数、平均胸椎CT値を従属変数としてステップワイズ法を用いた重回帰解析を行ったところ、LAA%およびBMIのみが説明変数として選択された。

考察・結論

本研究では、胸部CT画像を用いてCOPDの全身への影響のひとつである骨粗鬆症と肺気腫病変の広がりとの関連性の検討を行った。

COPD患者の50%以上に骨粗鬆症が存在すること¹¹⁾、副腎皮質ステロイドを使用していないCOPD患者であっても健常人と比較し骨粗鬆症の頻度が高いこと¹⁷⁾、BMIおよび副腎皮質ステロイド使用を調整してもCOPD病期間に骨密度の差があること¹²⁾などからCOPD自体が骨密度に悪影響を与えるのではないかと報告されてきた。しかし、COPDの主たる病態である気流閉塞に関わる肺気腫病変の広がり骨密度との関連性はこれまで報告されていなかった。本研究での直線回帰の結果では、LAA%として示される肺気腫病変の広がり、年齢⁵⁾、BMI¹⁰⁾⁻¹³⁾、FEV₁¹⁰⁾¹³⁾、喫煙¹⁰⁾、PaO₂¹⁴⁾といった既報に述べられている他の因子と比較し、椎体のCT値とより強い相関関係を示した。また平均胸椎CT値に対するステップワイズ法を用いた重回帰解析でもLAA%とBMIのみが説明変数として選択された。これらの結果から、肺気腫病変の広がり骨密度の低下に他の因子よりも強い影響を与えている可能性が示唆された。また、これまで肺病変の評価として用いられてきた胸部CT検査は、COPDにおいては、肺気腫病変の評価とともに、さらなるX線被ばくなしに、全身性疾患の一つである骨粗鬆症の評価も可能であることが明らかとなった。

本研究では肺気腫病変の広がり、BMI、FEV₁、年齢といった他の因子よりも椎体の骨密度に影響を与えることが示され、COPDが単なる肺病変というだけでなく、全身性疾患である可能性を支持する結果が得られた。

参考文献

1. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) updated 2006
2. Leech JA, Dulberg C, Kellie S, Pattee L, Gay J. Relationship of lung function to severity of osteoporosis in women. Am Rev Respir Dis 1990; 141:68-71.
3. Steiger P, Block JE, Steiger S, Heuck AF, Friedlander A, Ettinger B, Harris ST, Gluer CC, Genant HK. Spinal bone mineral density measured with quantitative CT: effect of region of interest, vertebr

- al level, and technique. *Radiology* 1990; 175:537–543.
4. Weishaupt D, Schweitzer ME, DiCuccio MN, Whitley PE. Relationship of cervical, thoracic, and lumbar bone mineral density by quantitative CT. *J Comput Assist Tomogr*. 2001; 25:146–150.
 5. Lenchik L, Shi R, Register TC, Beck SR, Langefeld CD, Carr JJ. Measurement of trabecular bone mineral density in the thoracic spine using cardiac gated quantitative computed tomography. *J Comput Assist Tomogr*. 2004; 28:134–139.
 6. McBroom RJ, Hayes WC, Edwards WT, Goldberg RP, White AA 3rd. Prediction of vertebral body compressive fracture using quantitative computed tomography. *J Bone Joint Surg Am*. 1985; 67:1206–1214.
 7. Muller NL, Staples CA, Miller RR, Abboud RT. "Density mask". An objective method to quantify emphysema using computed tomography. *Chest* 1988; 94:782–787.
 8. Gevenois PA, de Maertelaer V, De Vuyst P, Zanen J, Yernault JC. Comparison of computed density and macroscopic morphometry in pulmonary emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:653–657.
 9. Gevenois PA, De Vuyst P, de Maertelaer V, Zanen J, Jacobovitz D, Cosio MG, Yernault JC. Comparison of computed density and microscopic morphometry in pulmonary emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:187–192.
 10. Iqbal F, Michaelson J, Thaler L, Rubin J, Roman J, Nanes MS. Declining bone mass in men with chronic pulmonary disease: contribution of glucocorticoid treatment, body mass index, and gonadal function. *Chest* 1999; 116:1616–1624.
 11. Katsura H, Kida K. A comparison of bone mineral density in elderly female patients with COPD and bronchial asthma. *Chest* 2002; 122:1949–1955.
 12. Kjensli A, Mowinckel P, Ryg MS, Falch JA. Low bone mineral density is related to severity of chronic obstructive pulmonary disease. *Bone* 2007; 40:493–497.
 13. Vrieze A, de Greef MH, Wijkstra PJ, Wempe JB. Low bone mineral density in COPD patients related to worse lung function, low weight and decreased fat-free mass. *Osteoporos Int* 2007; 18:1197–1202.
 14. Fujimoto H, Fujimoto K, Ueda A, Ohata M. Hypoxemia is a risk factor for bone mass loss. *J Bone Miner Metab* 1999; 17:211–216.
 15. Sakai N, Mishima M, Nishimura K, Itoh H, Kuno K. An automated method to assess the distribution of low attenuation areas on chest CT scans in chronic pulmonary emphysema patients. *Chest* 1994; 106:1319–1325.
 16. Mishima M, Hirai T, Itoh H, Nakano Y, Sakai H, Muro S, Nishimura K, Oku Y, Chin K, Ohi M, Nakamura T, Bates JH, Alencar AM, Suki B. Complexity of terminal airspace geometry assessed by lung computed tomography in normal subjects and patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Natl. Acad. Sci. USA*. 1999; 96:8829–8834.
 17. McEvoy CE, Ensrud KE, Bender E, Genant HK, Yu W, Griffith JM, Niewoehner DE. Association between corticosteroid use and vertebral fractures in older men with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:704–709.

画像呼吸疫学における気腫性病変と 細気管支病変の関係に関する検討

研究協力者 丸山雄一郎

JA長野厚生連小諸厚生総合病院 放射線科部長

西村加奈子

大阪大学大学院医学系研究科 機能診断科学（医用物理学）講座

【はじめに】

1960年代以降、タバコ販売量や消費量が増加し、これに約20年遅れて慢性閉塞性肺疾患（COPD）による死亡率は増加している。本邦における大規模な疫学調査であるNICE study¹⁾では、スパイロメトリーのデータから慢性閉塞性肺疾患（COPD）の有病率は8.6~10.9%と報告されている。われわれは、平成17-18年度の難治性疾患克服研究事業「呼吸不全に関する調査研究班」研究において、人間ドック受診者を対象とした低線量薄層CT画像を解析し、10万人対比15400名にCT画像上、気腫性病変が合併していること示し²⁾、薄層CTでは、気腫性病変のほか、気管支壁肥厚などの中枢気道病変や細気管支レベルの炎症を疑わせる細気管支病変などの、喫煙の影響を受けた肺の形態変化をより早期に検出することができた。喫煙者にみられる細気管支病変は、禁煙により病状が改善することから、喫煙の直接的な影響を受けていることが推察される。そこで、われわれは、画像所見の経時的变化や喫煙、気流制限に関する疫学的な検討から、喫煙関連細気管支病変に関して、画像所見の経時的变化や喫煙、気流制限に関する疫学的な検討を行い、気腫性変化との関係を推察した。

【方 法】

研究対象は平成15年度に小諸厚生総合病院にてMDC Tを用いた肺癌検診を受診した1,045人（男性721人、女性324人；年齢40-79才；平均年齢57.7才）であり、全例にスパイロメトリーを施行した。撮影に使用したCT装置はLightSpeed QX/i (GE Medical Systems)で、管電圧120kVp、管電流10mA、検出器幅2.5mm、ビーム

幅10mm、テーブル移動速度7.5mm/回転、0.8秒/回転、ヘリカルピッチ1:0.75(high quality mode)の条件にて撮影した。2名の胸部放射線診断を専門とする放射線科専門医がそれぞれ独立して、paging法にて観察し、気腫性病変、気管支病変を拾い上げ、喫煙、気流制限との関係を多変量解析を用いて検討した。また5年間の経過観察を行い、上・中・下肺野それぞれの病変分布範囲と重症度を3段階で評価し、禁煙による改善、気腫性変化の合併について検討した。読影者間の再現性は κ 検定で評価した。

【結 果】

CT画像上の細気管支病変は1,045例中39例であり、そのうち26例の経過を観察した。多変量ロジスティック回帰分析により、喫煙積算量は気腫性変化のみに有意に影響し、現在喫煙中かどうかはより細気管支病変に影響していた。また、気腫性変化が見られた受診者は健常者に対して呼吸機能低下（1秒率<70%）のオッズ比が3.64倍であったのに対し、細気管支病変が見られた受診者では有意な影響は見られなかった。細気管支病変の経時観察では、喫煙をやめた過去喫煙者に病変分布範囲の増加はほとんどなく、喫煙継続者では病変分布範囲増加が1/3に見られ、重症度も悪化していた。また、喫煙継続中で初回CTにおいて気腫性変化が見られなかった症例の50%に4年以内に気腫性変化が出現していた。

【考 察】

細気管支病変は喫煙による影響の早い段階から出現し、この病変の時相で喫煙をやめれば病変分布範囲は増加せ

ず気腫性変化の出現もほとんど見られないが、細気管支病変出現後も喫煙を続けることで病変分布範囲の増加や重症度の悪化が見られ、喫煙積算量の増加が関与して4年以内には50%に気腫性変化が出現する。気腫性変化が見られると3.64倍気流制限をきたすリスクが上がり、不可逆的な変化に至ると説明できる。喫煙による細気管支炎は慢性肺気腫の初期段階であると推察された。また、1例ではあるが、細気管支病変が病理学的にRBILDと診断された症例があることから、喫煙関連細気管支病変とRBILDとの関連について、今後の検討が必要である。

【結 語】

喫煙関連細気管支病変は慢性肺気腫の初期段階であると推察でき、この病変の時相で早期検出し禁煙することで、気腫性変化の出現や、COPDの発症を予防することが可能であろうと期待される。

【参考文献】

- 1) Yoshinosuke F, Masaharu N, Masakazu I, Mitsuru A, Atsushi N, Takayuki K, Keiji T, Koichi N, Shinichi I, Hisamichi A. COPD in Japan: the Nippon COPD Epidemiology study. *Respirology* (2004) 9, 458-465
- 2) 丸山雄一郎、西村加奈子 上甲剛他. 低線量薄層CTを用いたCOPD画像疫学調査に関する研究. 呼吸不全調査研究班, 平成17年度研究報告書2006; 102-105

呼吸障害による身体障害認定における 6分間歩行試験の有用性

大垣市民病院呼吸器科

安藤 守秀

藤田保健衛生大学医学部呼吸器内科・アレルギー科

岡澤 光芝 榊原 博樹

芥見診療所

森 厚

NHO近畿中央胸部疾患センター

井上 義一 鈴木 克洋 坂谷 光則

【研究要旨】 **【目的】** 身体障害者の認定基準として現行の規定では呼吸困難度、血液ガス値に加え、1秒量の指数が上げられている。しかし1秒量は換気障害をとらえるには鋭敏だがガス交換障害を主体とする場合の評価には適していない。6分間歩行試験は簡便で一般施設でも実施可能であり、結果に疾患特異性が少ない。これを現行の1秒量指数の代わりに用いればより公平な身障認定が可能と思われる。

【対象と方法】 藤田保健衛生大学及び芥見診療所で6分間歩行試験を行った慢性呼吸器疾患患者の連続する204例（COPD111例、非COPD93例）を対象とした。肺機能、血液ガスを実施後、Steeleのプロトコールに従って6分間歩行試験を実施した。ADLはSpectorのIndexを用いて評価し、スコア4/5を身障3級の判別レベルとした。6分間歩行試験の基準値はROC曲線で感度、特異度のバランスの最も取れている点とし、それを用いた3級の判別と従来の基準による判別とを感度、特異度、positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV), overall accuracy (OA) を用いて比較した。

【結果】 ROC曲線のAUCは1秒量指数が0.618、6分間歩行距離が0.798で6分間歩行距離の方が良好な値を示した。感度、特異度のバランス点での歩行距離は340mであった。MRC4/3、酸素使用の有/無、6分間歩行距離340m未満/340m以上の3指標を組み合わせた場合の身障3級レベルの判別性は従来の基準の感度77.6%、特異度74.8%、PPV46.4%、NPV91.3%、OA75.5%に対しそれぞれ81.6%、80.7%、57.1%、93.3%、80.9%と全てにおいて優れていた。疾患別では非COPDにおいて感度の改善が大きく、間質性肺炎においてその傾向は一層顕著であった。

【考察】 6分間歩行距離は従来の基準と比較して疾患特異性が少なく、呼吸器疾患の身体障害の判別により有用であると思われた。

はじめに

身体障害者福祉法施行規則において、呼吸器機能障害の3級は「呼吸器の機能障害により家庭内での日常生活が著しく制限されるもの」と定義されている。この定義に基づき昭和59年に同級の認定基準として以下の項目が定められた。

- ・指数（FEV₁/predVC）が20を超え30以下のもの
- ・動脈血酸素分圧が50Torrを超え60Torr以下のもの
- ・またはこれに準ずるもの（運用上はMRC scaleでgrad

e 4相当の呼吸困難がある状態を用いている）

実際の運用は各都道府県の裁量に任されているためこれらの基準の当てはめ方については都道府県毎に差異が認められるが、愛知県、岐阜県においてはこの3つの基準のうち少なくとも2項目を満たすことが3級の認定に必要とされている。しかしFEV₁を判定の基準に用いた場合換気の障害を主な病態とするCOPDなどに対しては鋭敏であるが、ガス交換障害を主体とする疾患、特に間質性肺炎において感度が問題となることが考えられ、実際に立石らは400例を超える運動負荷試験の経験から特