

レベルとしても SMP30KO マウスは形態学的に野生型マウスと同一にはならなかった。

肺組織中の ROS (Figure 5): 両月齢で SMP30KO マウスでは VC(-) 群で VC(+) 群と比較して有意な肺組織中の ROS の増加を認めた。一方、野生型マウスは 2 ヶ月齢では VC(+) 群で VC(-) 群と比較して有意な ROS の増加を認めたが、3 ヶ月齢では VC(-) と VC(+) 群間で有意な差はなかった。

肺組織中の TBARS (Figure 6): 両月齢で SMP30KO マウスでは VC(-) 群で VC(+) 群と比較して有意な肺組織中の TBARS の増加を認めた。野生型マウスでは、両月齢で VC(+) 群で VC(-) 群と比較して有意な TBARS の増加を認めた。TBARS は活性酸素による組織障害を反映しているため、SMP30KO マウスでは VC が枯渇する事によって酸化ストレスの亢進による組織障害が起こった事が示唆された。一方で、野生型マウスでは VC を投与する事によって、酸化ストレスの亢進による組織障害が起こった事が示唆された。

肺組織中の GSH-Px (Figure 7):

GSH-Px 活性は、両月齢で 4 群間に有

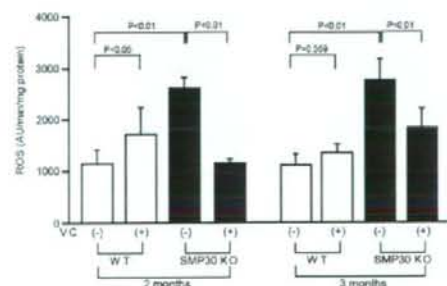


Figure 5. 肺組織中の ROS

意な差を認めなかった。VC の有無によって GSH-Px 活性は影響を受けない事が示唆された。

<考察>

肺は外界と交通しており、酸化ストレスの影響を受けやすい臓器の一つである。強力な抗酸化物質である VC には、肺保護効果があるという報告はあるが¹⁰、肺組織中の VC 濃度が肺の加齢性変化あるいは気腫性変化に及ぼす影響についての報告はほとんどない。

今回、SMP30KO マウスでは VC が枯渇する事により、酸化ストレスが亢進して、有意な末梢気腔拡大・肺泡破壊

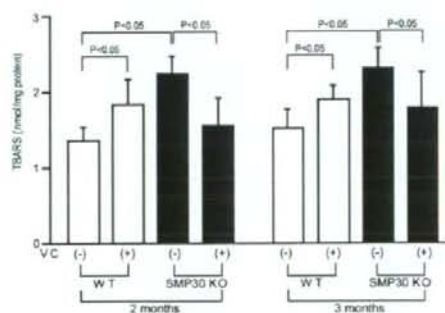


Figure 6. 肺組織中の TBARS

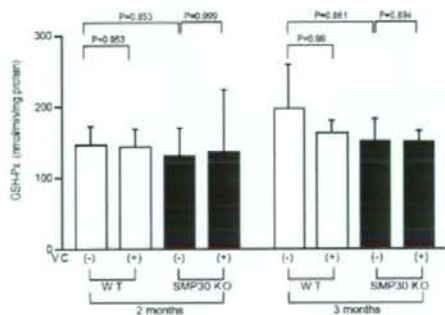


Figure 7. 肺組織中の GSH-Px

をきたす結果となった。この事から、VC は肺保護に必要な不可欠な物質である事が推測された。しかし一方で、野生型マウスに VC を投与したところ、酸化ストレスの亢進による有意な末梢気腔拡大を認めた。VC は抗酸化物質ではあるが、過量となると活性酸素を生じさせるという報告がある¹¹。VC 産生能力のある野生型マウスに対しての VC 投与は過剰投与にあたり、肺に有害な影響を及ぼしたと考えられた。これらの結果から、VC 枯渇は酸化ストレスを亢進させ、マウス肺に肺気腫を生じさせるが、過量投与でも肺の老化を促進させる可能性が示唆された。

SMP30 はマウスの諸臓器、特に肝臓・腎臓・肺で強く発現し、加齢によって減少する蛋白質である。今回、肺組織中の VC 濃度を同一レベルとしても SMP30KO マウスと野生型マウスで酸化ストレスや肺の形態学的変化が異なった。この事から、SMP30 は VC 合成能以外にも重要な機能をもつ蛋白質であり、酸化ストレスから肺を保護する役割を果たしている事が示唆される。

本研究により、VC が肺の加齢性あるいは気腫性変化に大きな影響を与える事が明らかとなった。タバコ煙には大量の活性酸素が含まれている為、喫煙により酸化ストレスが亢進する事が知られている。VC 欠乏状態で喫煙負荷を行った場合、酸化ストレスの亢進により高度な肺胞破壊が起こる事が予想されるが、VC を充分量投与

した場合は肺胞破壊が抑制される可能性が考えられる。今後は、SMP30KO マウスに投与する VC 量を調節しつつ慢性タバコ煙曝露実験を行い、肺気腫発生に対する VC の予防効果を検討する予定である。

<参考文献>

1. Tudor RM, Petrache I, Elias JA, *et al.* Apoptosis and emphysema: *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2003; 28: 551-4.
2. McKeever TM, Scrivener S, Broadfield E, *et al.* Prospective study of diet and decline in lung function in a general population. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 165: 1299-303.
3. Siedlinski M, Postma DS, van Diemen CC, *et al.* Lung function loss, smoking, vitamin C intake, and polymorphisms of the glutamate-cysteine ligase genes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008; 178: 13-9.
4. Fujita T, Uchida K, Maruyama N. Purification of senescence marker protein-30 (SMP30) and its androgen-independent decrease with age in the rat liver. *Biochim Biophys Acta.* 1992; 1116: 122-8.
5. Ishigami A, Fujita T, Handa S, *et al.* Senescence marker protein-30 knockout mouse liver is highly susceptible to tumor necrosis factor- α and Fas-mediated

apoptosis. *Am J Pathol.* 2002; 161: 1273-81.

6. Kondo Y, Inai Y, Sato Y, *et al.* Senescence marker protein 30 functions as gluconolactonase in L-ascorbic acid biosynthesis, and its knockout mice are prone to scurvy. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006; 103: 5723-8.

7. Mori T, Ishigami A, Seyama K, *et al.* Senescence marker protein-30 knockout mouse as a novel murine model of senile lung. *Pathol Int.* 2004; 54: 167-73.

8. Sato T, Seyama K, Sato Y, *et al.* Senescence marker protein-30 protects mice lungs from oxidative stress, aging, and smoking. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 174: 530-7.

9. Teramoto S, Fukuchi Y, Uejima Y, *et al.* A novel model of senile lung: senescence-accelerated mouse (SAM). *Am J Respir Crit Care Med.* 1994; 150: 238-44.

10. Hu G, Zhang X, Chen J, *et al.* Dietary vitamin C intake and lung function in rural China. *Am J Epidemiol.* 1998; 148: 594-9.

11. Chen Q, Espey MG, Sun AY, *et al.* Ascorbate in pharmacologic concentrations selectively generates ascorbate radical and hydrogen peroxide in extracellular fluid in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007; 104: 8749-54.

喫煙曝露による栄養障害、 全身性炎症に対する食物繊維の役割

奈良県立医科大学 内科学第二講座

友田恒一 吉川雅則 山本佳史 小林真也 山内基雄 濱田 薫 木村 弘

はじめに

COPD に高率に認められる栄養障害は、予後¹⁾や病態²⁾と密接に関連しているだけではなく、発症・進展にも関与する可能性が指摘されている³⁾。しかし栄養障害がいつからどのような機序で起こってくるのかは、解明されていない。一方、喫煙のみによっても体重が減少することが知られているが、その機序も不明な点が多い。近年では、喫煙による様々な systemic effect が COPD の病態に深く関与しており、喫煙による栄養障害が COPD の発症・進展に関与している可能性が考えられている。

食物繊維が湿性咳嗽を減少させ、さらには間接喫煙による咳嗽のリスクを低下させるなど食物繊維の鎮咳作用に関する大規模な疫学的調査が相次いで報告され、食物繊維摂取が気道炎症や COPD の発症リスクを軽減する可能性が想定されている^{4) 5)}。

今回は動物実験を用いて、喫煙曝露による栄養障害、全身性炎症に対する食物繊維の役割について検討したので報告する。

対象と方法

①実験動物および食餌

実験動物はC57BL/6(雄、12週齢)を使

用した。通常食はAIN93G(オリエンタル酵母社製)を使用し、AIN93Gからセルロースを除去したものをセルロース除去食として用いた。

②喫煙曝露

喫煙曝露装置(MIPS社製)を用いてタバコ煙を発生させ、1日ピース20本を週5日(月曜日から金曜日)、16週間に亘り喫煙曝露を行った。

③体重

体重は各群とも毎週土曜日に測定した。

④抗酸化ストレス活性

血漿を検体サンプルとしたOxy吸着テストで評価した。Oxy吸着テストは次亜塩素酸(HClO)の酸化能に対する検体サンプルの消去能力を光度計で測定する方法であり、Diarcon社(Grosseto, Italy)製測定キットを用いて測定した。

⑤腸内環境

最終曝露24時間後、回盲部内容物を採取し、高速液体クロマトグラフィー法を用いて、有機酸(酢酸、プロピオン酸、酪酸、乳酸、吉草酸、コハク酸)濃度およびpHを測定した。

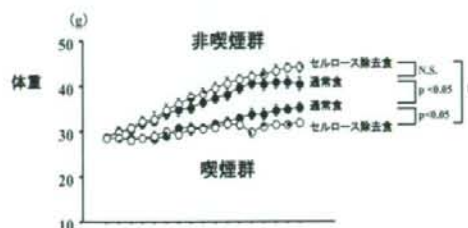
結果

ア) 体重(図1)

1. 通常食群、セルロース除去食群い

ずれも喫煙曝露によって体重増加が有意に抑制された。

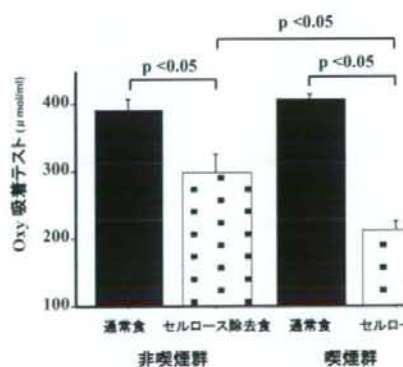
2. 喫煙群において喫煙曝露開始12週以降では、通常食群に比してセルロース除去食群で有意な体重増加の抑制を認めた。



イ) 抗酸化ストレス活性 (図2)

1. 非喫煙群、喫煙群ともにセルロース除去食群で抗酸化ストレス活性の有意な低下を認めた。

2. 通常食群では、喫煙曝露によって抗酸化ストレス活性に変化は認められないものの、セルロース除去食群では喫煙曝露によって有意な低下を認めた。



ウ) 有機酸濃度

1. 非喫煙群では通常食群に比してセルロース除去食群では回盲部内容物中のコハク酸濃度、酢酸濃度が有意に上昇し、プロピオン酸濃度は有意に低下していた(表1)。

表1 非喫煙群における回盲部内容物の有機酸濃度とpH

	通常食	セルロース除去食
Acetic acid	52.7 ± 7.2	72.1 ± 15.2 [#]
Propionic acid	19.0 ± 1.6	14.7 ± 3.2 [#]
Butyric acid	11.0 ± 3.5	12.8 ± 5.5
Isobutyric acid	4.7 ± 2.7	8.3 ± 5.8
Valeric acid	7.2 ± 4.3	3.1 ± 4.3
Isovaleric acid	6.5 ± 2.1	3.7 ± 3.3
Succinic acid	1.8 ± 2.0	15.6 ± 9.7 [#]
pH	7.2 ± 0.3	6.8 ± 0.3

2. 喫煙群では通常食群に比してセルロース除去食群ではコハク酸およびイソ吉草酸濃度が有意に上昇し、酢酸濃度は有意に低下していた(表2)

表2 喫煙群における回盲部内容物の有機酸濃度とpH

	通常食	セルロース除去食
Acetic acid	65.8 ± 12.2	45.5 ± 4.6 [#]
Propionic acid	15.4 ± 2.5	14.2 ± 1.4
Butyric acid	29.6 ± 35.3	14.0 ± 3.4
Isobutyric acid	4.1 ± 2.9	5.0 ± 2.9
Valeric acid	3.6 ± 1.5	7.9 ± 6.0
Isovaleric acid	3.9 ± 2.2	7.5 ± 1.1 [#]
Succinic acid	1.1 ± 0.8	14.3 ± 10.6 [#]
pH	7.6 ± 0.3	7.6 ± 0.2

考察

セルロースは、穀類、野菜類、豆類、小麦フスマなどに多く含有される不溶性の食物繊維であり、腸管の蠕動運動を活発にし、排便を促進する効果があり、従来より大腸癌に対する予防効果を持つとされてきた。今回の検討で、

セルロース除去食で喫煙曝露による体重減少はより高度になることが示唆された。さらに抗酸化ストレス活性は通常食では喫煙曝露により変化しないにもかかわらず、セルロース除去食では非喫煙群でも低下し、喫煙曝露によりさらに低下することが明らかになった。

喫煙者では、抗酸化ストレス活性はむしろ亢進することが報告されている⁶⁾。本研究では、脱セルロース食と喫煙により、さらに抗酸化能が低下していることから、セルロース除去食では喫煙という酸化ストレスに対し生体はより大きな影響を受けると考えられる。喫煙群においてセルロース除去食群では通常食群に比べて体重増加の抑制が明確に認められた。この結果からも喫煙による全身への影響がセルロース除去によって増強された可能性が考えられる。

セルロース除去食による抗酸化ストレス活性の低下機序は不明であるが、セルロースの不足による腸管蠕動運動の低下と、それに基づく腸内環境の変化が関与した可能性が考えられる。

本研究では回盲部内容物の有機酸の中で、生体に悪影響を及ぼすとされるコハク酸が、セルロース除去食で顕著に増加していたことが注目すべき点である。コハク酸濃度の上昇は大腸内の pH 低下、大腸弛緩、軟便、下痢などを来すことが知られており、大腸癌や炎症への関与も報告されている⁷⁾。従って、コハク酸の増加が抗酸

化ストレス活性の低下に關与する可能性が考えられる。

喫煙曝露下での比較ではセルロース除去食群では通常食群に比べて回盲部内容物の酢酸濃度が減少していた。酢酸は腸内細菌が産生する短鎖脂肪酸のなかで最も多い有機酸である。短鎖脂肪酸は大腸から吸収され、大腸粘膜の再生だけでなくエネルギー源としても利用され、抗炎症作用も有する⁸⁾。大腸における酢酸濃度の変化が喫煙によるさらなる抗酸化ストレス活性の低下や体重減少と関連している可能性が考えられる。

結論

食物繊維であるセルロースの摂取低下は腸内環境に悪化をもたらし、喫煙曝露による体重減少や全身性炎症などの systemic effect を増悪せることが示唆された。

参考文献

- 1) Wilson DO, Rogers RM, Wright EC, et al. Body weight in chronic obstructive pulmonary disease. The National Institutes of Health Intermittent Positive-Pressure Breathing Trial. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:1435-8.
- 2) Yoshikawa M, Yoneda T, Kobayashi A, et al. Body composition analysis by dual energy x-ray absorptiometry and exercise performance in underweight patients with COPD. *Chest* 1999;115:371-5.
- 3) Coxson HO, Chan IH, Mayo JR, et al. Early emphysema in patients with

anorexia nervosa. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:748-52.

4) Butler LM, Koh WP, Lee HP, et al. Dietary fiber and reduced cough with phlegm: a cohort study in Singapore. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:279-87.

5) David GL, Koh WP, Lee HP, et al. Childhood exposure to environmental tobacco smoke and chronic respiratory symptoms in non-smoking adults: the Singapore Chinese Health Study. *Thorax* 2005; 60:1052- 8.

6)Toth KM, Berger EM, Beehler CJ, et al. Erythrocytes from cigarette smoker contain more glutathione and catalase and protect endothelial cells from hydrogen peroxide better than do erythrocytes from nonsmokers. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134:281- 4.

7) Ariake K, Ohkusa T, Sakurazawa, T, et al. Roles of mucosal bacteria and succinic acid in colitis caused by dextran sulfate sodium in mice. *J Med Dent Sci* 2000; 47: 233-241

8) Roediger WE. Role of anaerobic bacteria in the metabolic welfare of the colonic mucosa in man. *Gut* 1980; 21:793- 8.

p38 MAPK を介した喫煙による肺炎症・障害の病態解析

京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学

丸毛聡、星野勇馬、室 繁郎、田辺直也、春名茜、寺田邦彦、工藤恵、
黄瀬大輔、小川恵美子、平井豊博、三嶋理晃

はじめに

喫煙は慢性閉塞性肺疾患 (Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)) の最大の原因である。COPD は肺の慢性炎症を特徴とする疾患であるが、その炎症はステロイドを代表とする現行の抗炎症薬に対して抵抗性である。それゆえ、炎症のシグナル伝達をブロックする新規治療薬の開発が強く望まれている。MAP キナーゼカスケードは様々な外界刺激を伝達する重要なシグナル伝達経路の一つであり主に炎症性サイトカインの産生に関わっているが、COPD の病態との関連性は多くは知られていない。

本検討では、喫煙により MAP キナーゼカスケードを介して肺の炎症・酸化ストレス・プロテアーゼ産生が引き起こされ、COPD の病態形成へと繋がるとの仮説のもと、短期間の喫煙曝露マウスモデルでの肺の炎症・障害と p38 MAPK の活性化の関係を調べた。

対象と方法

【実験 1】

慢性喫煙曝露による肺気腫形成に感

受性 (C57BL/6) と抵抗性 (NZW) の 2 つの系のマウスにて 1 日 20 本・3 日間の急性喫煙曝露試験を行った。肺の炎症・障害に関しては、BALF 細胞分画、realtime PCR 法にて TNF- α ・MMP-12 の mRNA、ELISA 法にて 8-OHdG および免疫組織染色にて ss-DNA・caspase-3 の陽性細胞を比較した。また、ウェスタンブロッティング法にて p38 MAPK の活性化を比較した。

【実験 2】

肺気腫感受性のマウスに、選択的 p38 MAPK 阻害剤 (SB203580 50mg/kg) を投与して急性喫煙曝露による肺の炎症・損傷を改善するかどうかを実験 1 と同じ評価項目で検討した。

結果

【実験 1】

急性喫煙曝露による肺の炎症・障害は NZW においては C57BL/6 と比較して有意に軽度であった。急性喫煙曝露による p38 MAPK の活性化に関しても NZW においては C57BL/6 と比較して有意に軽度であった。(表 1)。

【実験 2】

選択的な p38 MAPK 阻害剤により急性喫煙曝露による肺の炎症・障害は有意に軽減された (表 2)。

考察

p38 MAPK は、様々な外的刺激に対する炎症性サイトカインの産生・細胞増殖・アポトーシスに関わる系であり、その過剰な活性化が関節リウマチや

クローン病などの慢性炎症性疾患の発症と関連することも知られており、p38 MAPK 阻害薬はこれらの慢性炎症性疾患の治療薬として現在開発が進められている。そして今年 Renda らは手術による摘出標本肺組織を用いた免疫組織染色による検討で p38 MAPK カスケードの活性化と COPD の関連性を示唆した。このことから慢性炎症に

表1 実験1結果

		C57BL/6	NZW	p value
Inflammation	BALF neutrophil %	12.5±1.0	5.5±0.9	<0.01
	TNF-alpha(-folds)	2.1±0.5	1.6±0.3	0.10
Proteinase	MMP-12(-folds)	2.2±0.4	1.3±0.3	0.02
Apoptosis	ss-DNA	8.5±1.2	4.5±1.0	<0.01
	cleaved caspase-3	11.2±2.0	5.3±1.7	<0.01
Oxidative stress	8-OHdG (ng/mg DNA)	8.8±1.8	5.9±1.0	0.04
MAPK activation	p38 MAPK	2.5±0.4	1.5±0.5	0.03

n=3, 値は mean±SD

表2 実験2結果

		非投与群	投与群	p value
Inflammation	BALF neutrophil %	11.3±1.2	8.5±0.8	0.01
	TNF-alpha(-folds)	2.4±0.8	1.3±0.2	0.04
Proteinase	MMP-12(-folds)	2.4±0.4	1.6±0.4	0.04
Apoptosis	ss-DNA	8.5±1.2	6.5±1.0	0.04
	cleaved caspase-3	12.2±2.3	7.3±1.2	0.02
Oxidative stress	8-OHdG (ng/mg DNA)	9.8±2.8	5.6±1.0	0.03

n=3, 値は mean±SD

基づく COPD の治療戦略においても有望な標的分子となりえることが示唆された。

p38 MAPK 阻害薬による喫煙曝露による炎症抑制効果に関しては、今年 Medicheria らが報告している。ここでは 11 日間という亜急性喫煙曝露モデルで p38 MAPK 阻害薬が予防的投与・治療的投与の両方で喫煙による炎症の抑制効果が初めて証明された。しかし、COPD 形成の病態と考えられる喫煙により惹起される慢性炎症に引き続く酸化ストレス、プロテアーゼ・アンチプロテアーゼの不均衡、アポトーシスに関する抑制効果に関しては不明であった。本研究ではこれを踏まえ、喫煙による酸化ストレス・プロテアーゼ産生・アポトーシスに関する抑制効果に関して検討を行い証明した。

本研究は急性喫煙曝露モデルでの検討であり、慢性喫煙モデルにおいて肺気腫形成を抑制するかどうかは不明である。しかし、ヒトにおいて COPD の原因の多くは長期間にわたる喫煙が原因であることを考えれば、我々の結果からは p38 MAPK 阻害薬がマウスにおいて喫煙による肺気腫形成抑制をもたらす可能性は十分示唆される。これに関しては慢性喫煙曝露モデルによる検討を待ちたい。

本研究は、急性喫煙曝露により p38 MAPK は喫煙による肺気腫感受性のマ

ウスにおいてのみ活性化され、選択的な p38 MAPK 阻害剤により喫煙による肺の炎症・障害は軽減されることを明らかにした。p38 MAPK は喫煙による肺気腫形成に重要な役割を果たしている可能性があり、COPD 新規治療戦略の分子的標的となる可能性が示唆された。

結論

急性喫煙曝露により p38 MAPK は喫煙による肺気腫感受性のマウスにおいてのみ活性化され、選択的な p38 MAPK 阻害剤により喫煙による肺の炎症・障害は軽減されることを明らかにした。p38 MAPK は喫煙による肺気腫形成に重要な役割を果たしている可能性があり、COPD 新規治療戦略の分子的標的となる可能性が示唆された。

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. Guerassimov A, Hoshino Y, Takubo Y, Turcotte A, Yamamoto M, Ghezzi H, Triantafillopoulos A, Whittaker K, Hoidal JR, Cosio MG.

- The development of emphysema in cigarette smoke-exposed mice is strain dependent. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:974-980.
3. Hoshino Y, Cornejo S, Marrades R, Ghezzi H, Radzioch D, Cosio M. Genomic changes in cigarette smoke-induced emphysema in a mouse model: The importance of gene suppression. Lung science Conference of European Respiratory Society (Mar 27, 2004, Taormina), 2004.
 4. L. Chang and M. Karin, Mammalian MAP kinase signalling cascades. *Nature* 410 (2001), pp. 37-40.
 5. Krutzik PO, Irish JM, Nolan GP, Perez OD. Analysis of protein phosphorylation and cellular signaling events by flow cytometry: techniques and clinical applications. *Clin Immunol*. 2004 Mar;110(3):206-21. Review.
 6. T. Renda, S. Baraldo, G. Pelaia, E. Bazzan, G. Turato, A. Papi, P. Maestrelli, R. Maselli, A. Vatrella, L. M. Fabbri, et al. Increased activation of p38 MAPK in COPD *Eur. Respir. J.*, January 1, 2008; 31(1): 62 - 69.
 7. Medicherla S, Fitzgerald MF, Spicer D, Woodman P, Ma JY, Kapoun AM, Chakravarty S, Dugar S, Protter AA, Higgins LS. p38alpha-selective mitogen-activated protein kinase inhibitor SD-282 reduces inflammation in a subchronic model of tobacco smoke-induced airway inflammation. *J Pharmacol Exp Ther*. 2008 Mar;324(3):921-9.

胸壁の脂肪量と胸部 CT における低吸収領域との関連

京都大学医学部附属病院呼吸器内科¹、滋賀医科大学呼吸器内科²、京都大学医学部附属病院呼吸器外科³、彦根市立病院呼吸器科⁴

小川恵美子¹、中野恭幸²、室繁郎¹、大原直¹、阪井宏彰³、月野光博⁴、平井豊博¹、三嶋理晃¹

はじめに

慢性閉塞性肺疾患 (COPD) は肺の気腫化に伴う弾性力の低下と気道リモデリングによる気道狭窄よりおこる気流制限がその特徴である (1)。これらの病理学的変化は、CT 画像を用いて気腫性病変は低吸収領域 (LLA) を測定することで、また気道病変は気道壁厚を測定することで定量化することが可能となっている (2)。古典的に“pink-puffer”と称される気腫病変が優位な COPD 患者では痩せの傾向が強いことが知られていたが (3)、私共は、CT 指標を用いて、気腫病変と BMI

には負の相関があることを明らかにした。今回私共は、体重減少に関与するものとして皮下脂肪量と血清マーカーに注目し、気腫性病変との関係を検討した。

対象と方法

対象: 当科外来を受診し、GOLD の診断基準に基づいて COPD と診断された 201 名の男性 COPD 患者を対象とした (Table 1)。

Body mass index (BMI): BMI は体重 (kg) / 身長 (m)² の式を用いて計算した。

Table 1. COPD 患者背景 (mean ± SD)

	n = 201
Age (years)	71 ± 7
Smoking Index (pack-year)	71 ± 38
Height (cm)	163 ± 6
Weight (kg)	57 ± 9
BMI (kg/m ²)	21.4 ± 2.9
BSA (m ²)	1.60 ± 0.13
FVC (%predicted)	72 ± 18
FEV ₁ (%predicted)	46 ± 18
FEV ₁ /FVC (%)	43 ± 12
RV/TLC (%)	47 ± 9
DL _{CO} /VA (ml/min/mmHg/l)	3.10 ± 1.27

BMI = body mass index, BSA = body surface area,

Table 2. 肺組織バンク患者背景 (mean \pm SD)

	n = 25	
Age (years)	67	\pm 9
Smoking Index (pack-years)	65	\pm 35
Height (cm)	166	\pm 0
Weight (kg)	60	\pm 11
BMI (kg/m ²)	22.0	\pm 3.5
BSA (m ²)	1.67	\pm 0.18
FEV ₁ (%predicted)	92	\pm 18
FEV ₁ /FVC (%)	70	\pm 11
subcutaneous fat mass at Um (mm ²)	9537	\pm 4614
subcutaneous fat mass at Ss (mm ²)	6063	\pm 2991
subcutaneous fat mass at L1 (mm ²)	6370	\pm 3272
subcutaneous fat mass at Lm (mm ²)	6151	\pm 3039

BMI = body mass index, BSA = body surface area,
Um: umbilical level, Ss: substernal level, L1: L1 levels,
Lm: the lowest level used for the measurement of LAA%

肺機能検査 (PFT) : 肺機能検査は Chestac-65V (チェスト社) を用い施行した。努力肺活量 (FVC)、1秒量 (FEV₁)、ヘリウム希釈法による残気量 (RV)、全肺気量 (TLC)、1回呼吸法による肺拡散能検査 (DL_{CO}/VA) を測定した。FEV₁ の予測値 (FEV₁ (%predicted)) は日本呼吸器学会の推奨する方法にて算出した (4)。DL_{CO}/VA は実測値を用いてその比を算出した。

CT 画像: 総ての CT 画像は仰臥位にて、東芝 X-Vigor を用いて撮像した。CT は深吸気位にて撮像した。これらの CT 画像データはパーソナルコンピュータに移行され、既報のソフトウェアを用いて解析を行った (2)。

気腫性病変の測定: LAA は当施設の既報に基づき、既報のソフトウェアを用いて HRCT データの上中下肺野 3 スライスずつを解析した。気腫性病変は CT

画像上の肺野全体に占める低吸収領域の割合 (LAA%、閾値-960HU) で示した (2, 5-7)。

皮下脂肪面積の測定: 肺腫瘍手術症例の 25 例を対象 (Table 2) に臍部 (Um) の皮下脂肪面積と胸部 LAA% を測定した上中下肺野 3 スライス (上: substernal level (Ss)、中: L1: L1 levels (L1)、下: the lowest level used for the measurement of LAA% (Lm)) おける皮下脂肪面積を測定した。測定は Image J ソフトウェアを用いて、脂肪の閾値を -190 から -30 HU にて行った。COPD 群より測定可能であった 137 症例について胸部で皮下脂肪面積の測定を行った。

統計解析: 群間比較解析は、Mann-Whitney U test を用いた。相関関係は Spearman の順位相関係数を用いて解析を行った。

結果

肺腫瘍手術症例 25 名の腹壁臍部における皮下脂肪面積と胸壁の皮下脂肪面積を 3 箇所測定し、比較検討した結果、腹壁と胸壁の皮下脂肪量は有意な相関があることが明らかとなった ($r = 0.571 \sim 0.942$)。また皮下脂肪量はそれぞれ BMI と有意な相関を認めた (Table 3)。

次に COPD 患者 201 名中胸壁の皮下脂肪面積が測定できた 137 名について検討を行った。Figure 1 に示すように、胸壁の皮下脂肪面積は BMI と正の相関関係を認めた ($r = 0.736, p < 0.0001$)。また胸壁の皮下脂肪面積は LAA% と負の相関関係を認めた ($r = -0.307, p < 0.0001$)。

Table 3 BMI と皮下脂肪量の関係 (r)

Subcutaneous fat mass	BMI
At Um	0.556
At Ss	0.646
At Ll	0.552
At Lm	0.676

Um: umbilical level, Ss: substernal level, Ll: Ll levels, Lm: the lowest level used for the measurement of LAA%

Table 4 血清マーカーと BMI と LAA% の関係 (mean \pm SD)

	Data	BMI	LAA%
Total protein (g/dl)	7.0 \pm 0.4	n. s.	n. s.
Albumin (g/dl)	4.3 \pm 0.3	n. s.	n. s.
Cholinesterase (IU/L)	303 \pm 71	n. s.	n. s.
Total cholesterol (mg/dl)	198 \pm 38	n. s.	n. s.
Triglycerides (mg/dl)	124 \pm 73	n. s.	n. s.

n. s. = not significant

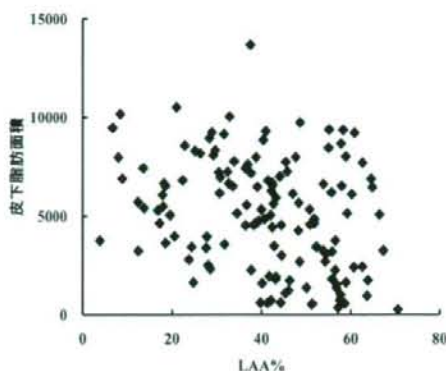


Figure 1

BMI と胸壁皮下脂肪面積の相関関係。BMI は皮下脂肪面積と正の相関関係を認めた ($r = 0.736, p < 0.001$)。n = 137

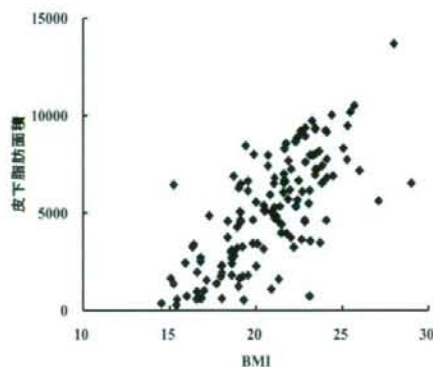


Figure 2

LAA% と胸壁皮下脂肪面積の相関関係。LAA% は皮下脂肪面積と負の相関関係を認めた ($r = -0.307, p < 0.001$)。n = 137

一方、血清中の総タンパク量、アルブミン、コリンエステラーゼ、総コレステロール値、中性脂肪と BMI 及び LAA%は相関を認めなかった (Table 4)。

考察

COPD の古典的な分類である、Pink puffer と言う概念は、COPD の複雑な病態が明らかになればなるほど COPD の病態を正しく反映していない分類のように見えるが、体型の差異は COPD の病態の一側面を反映している可能性が示唆された。本研究では、低体重の一因として皮下脂肪量が低下していることが明らかとなった。しかしながら、血清のマーカーとは関連を認めなかった。

近年 COPD は全身性疾患であるとの概念が定着し、更には、痩せが死亡率に関連する独立した因子であることから (8)、栄養と病態との関連が注目されている。体重減少に関しては、重症 COPD 患者における基礎代謝量の増加 (9) や、エネルギーの消費の増加と摂取の低下 (10) がその原因として報告されている。

今回私共は皮下脂肪量と気腫性病変の関係を明らかにしたが、一方で、除脂肪量の減少が COPD の病態と関連していることが報告されている (11)。また、私共は COPD 患者では骨塩量が低下していることを報告したが (12)、これらも体重減少に関与している可能性が示唆される。

皮下脂肪量の定量測定に関しては、キャリパーを用いた肩甲骨下部や上

腕背部などでの測定方法があるが、CT を用いた方法としては内臓脂肪量との比較として臍部が用いられることが多い。そのため本研究において、まず腹部と胸部の CT 検査を施行された肺組織バンク患者を対象に腹部と胸部の皮下脂肪量を比較検討した。その結果、腹部の皮下脂肪量は胸部の皮下脂肪量と相関していることが明らかとなった。本邦では、COPD 患者に対して胸部 CT 検査を施行することが多いが、腹部の CT 検査を施行する機会は稀であり、胸部 CT を用いて簡単に皮下脂肪量を評価できることは、COPD 患者の栄養状態を把握するのに大変簡便である。

これまでも COPD 患者に対する栄養指導をはじめ、世界的にも様々な介入試験が行われている (13, 14)。しかしながら一定の評価にいたっていないのが現状である。これまで私共が提唱してきた、COPD の病態を CT 画像解析を用いて、Phenotype に分別することの意義と、痩せの評価として皮下脂肪量が気腫性病変と関連したことは、栄養指導を始めとする介入研究を行ううえで、有望な指標の一つとなる可能性が示唆された。今後も低栄養が肺に及ぼす影響については、臨床研究と基礎研究の両面からアプローチしていく予定である。

参考文献

1. Pare PD, Brooks LA, Bates J, et al. Exponential analysis of the lung

- pressure-volume curve as a predictor of pulmonary emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1982;126:54-61.
2. Nakano Y, Muro S, Sakai H, et al. Computed tomographic measurements of airway dimensions and emphysema in smokers. Correlation with lung function. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1102-1108.
 3. Annotator. Blue bloater: Pink puffer. *Br Med J* 1968;2:677.
 4. Standards of pulmonary function tests for Japanese. . *The Japanese Journal of Thoracic Diseases* 1993;31:421-427.
 5. Mishima M, Hirai T, Itoh H, et al. Complexity of terminal airspace geometry assessed by lung computed tomography in normal subjects and patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:8829-8834.
 6. Nakano Y, Sakai H, Muro S, et al. Comparison of low attenuation areas on computed tomographic scans between inner and outer segments of the lung in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Incidence and contribution to lung function. *Thorax* 1999;54:384-389.
 7. Sakai N, Mishima M, Nishimura K, et al. 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.
 8. 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.
 9. Hugli O, Schutz Y, Fitting JW. The daily energy expenditure in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:294-300.
 10. Decramer M, De Benedetto F, Del Ponte A, et al. Systemic effects of COPD. *Respir Med* 2005;99 Suppl B:S3-10.
 11. Ischaki E, Papatheodorou G, Gaki E, et al. Body mass and fat-free mass indices in COPD: Relation with variables expressing disease severity. *Chest* 2007;132:164-169.
 12. Ohara T, Hirai T, Muro S, et al. Relationship between pulmonary emphysema and osteoporosis assessed by CT in patients with COPD. *Chest* 2008;134:1244-1249.
 13. Ferreira IM, Brooks D, Lacasse Y, et al. Nutritional support for individuals with COPD: A meta-analysis. *Chest* 2000;117:672-678.
 14. Steiner MC, Barton RL, Singh SJ, et al. Nutritional enhancement of exercise performance in chronic obstructive pulmonary disease: A randomized controlled trial. *Thorax* 2003;58:745-751.

慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の栄養状態 および併存症の実態調査

奈良県立医科大学内科学第二講座

吉川雅則 山内基雄 山本佳史 友田恒一 濱田 薫 木村 弘

はじめに

近年、慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease : COPD) は様々な systemic effects を呈する全身性疾患として認識されるようになった¹⁾。特に、栄養障害は病態や予後と密接に関連する重要な systemic effect である²⁾。わが国では欧米と比較して体重減少が高度であると考えられているが、近年における実態は必ずしも明らかではない。また、COPD の phenotype である気腫優位型と気道病変優位型における栄養状態の違いが、欧米との心血管疾患の併発率・死亡率の差に反映されている可能性がある。さらに、心血管疾患以外にも種々の併存症が認められ、COPD の重症度や予後および QOL に影響を及ぼしていると考えられる。

以上のことから、現時点のわが国における COPD 患者の栄養状態の実態を明らかにするとともに、主たる併存症の合併頻度や phenotype と体重減少との関連を明らかにすることを目的として調査を行った。

対象と方法

対象は平成 20 年 8 月 1 日～10 月 31 日の 3 ヶ月間に受診した外来通院中の COPD 患者とし、本研究班班員・研究協

力者およびその他の協力施設に調査票を送付して横断的調査を行った。調査項目を表 1 に示す。

表 1 調査項目

- | |
|--|
| ● 年齢、身長、体重、body mass index (BMI) |
| ● 呼吸機能 (%VC, FEV ₁ /FVC, %FEV ₁ , %DLco) |
| ● MRC スケール (Grade 0-4) |
| ● 6 分間歩行距離 (m) |
| ● HRCT による phenotype の分類 (気腫優位型、気道病変優位型) |
| ● 併存症の有無 (高血圧、脳血管障害、糖尿病、高脂血症、
メタボリックシンドローム、骨粗鬆症、肺癌、うつ等) |
| ● 在宅酸素療法施行の有無 |

肺機能と 6 分間歩行試験は過去 1 年以内、HRCT は過去 3 年以内の評価とした。MRC スケールは以下の 5 段階評価 (0～4) を用いた。0 : 激しい運動時を除き、息切れして困ることはない。1 : 急いで歩いた時、あるいは緩い坂道を登った時、息切れして困る。2 : 息切れのため同年齢の人よりもゆっくり歩く。あるいは自分のペースで平地を歩くとときでも息継ぎのため立ち止まらなければならない。3 : 平地を約 100m、あるいは数分間歩いただけで息継ぎのため立ち止まる。4 : 息切れが強く外出できない。あるいは、衣服の着脱だけで息切れする。

結果

1) 患者背景

全国 21 施設から回答が得られ、全体で 1283 例が集積された。そのうち 1 秒率の欠損症例あるいは 70%以上の症例および body mass index (BMI) 欠損症例は除外し、1046 例を解析対象とした。年齢、BMI、%FEV₁ の平均値はそれぞれ 72.5 歳、21.8kg/m²、63.5%であった (表 2)。

表 2 患者背景

集積症例数(例)	1283
解析症例数(例)	1046
年齢(歳)	72.5±8.1
BMI(kg/m ²)	21.8±3.3
%VC(%)	96.8±23.5
FEV ₁ /FVC(%)	48.8±12.5
%FEV ₁ (%)	63.5±24.8
%DLco(%)	61.2±27.9*
MRCスケール(0-4)	1.7±1.1**

* n=566 **n=910

男性症例が 91.6%、女性症例が 8.4%を占めていた。GOLD の重症度分類では、stage I (軽症)、stage II (中等症) の症例が約 65%を占めていた (図 1)。

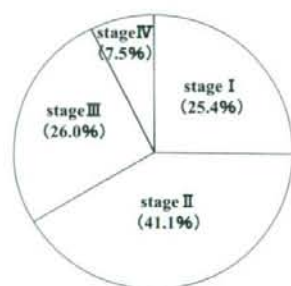


図 1 重症度分類 (GOLD)

2) BMI の低下頻度および重症度との関連

患者群全体では BMI が 20 kg/m²未満の体重減少が 29.3%に認められた。一方、BMI が 25 kg/m²以上の過体重の頻度は 16.3%であった (図 2)。また、

重症度と関連して BMI 低下頻度は上昇し、stage IV (最重症) では約 6 割で体重減少が認められた (図 3)。

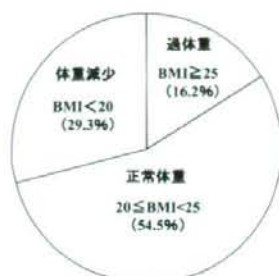


図 2 BMI の低下頻度

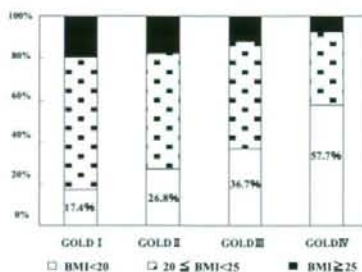


図 3 重症度と BMI の低下頻度

3) BMI と肺機能との関連

BMI は %VC ($r=0.233, p<0.0001$)、%FEV₁ ($r=0.218, p<0.0001$)、%DLco ($r=0.187, p<0.0001$) と有意な正の相関を認めた。

4) MRC スケールの規定因子

MRC スケールが大きいほど %FEV₁ および BMI は低値であり、呼吸困難の程度と閉塞性換気障害や体重減少が関連していると考えられた。重回帰分析では %FEV₁ に加えて BMI が MRC の規定因子となっていた (MRC スケール = $3.637 - 0.015 \times \%FEV_1 - 0.049 \times BMI$ ($R^2 = 0.159$))。

5) 併存症の合併頻度

患者全体における循環器疾患の合併頻度は、脳血管障害 7.2%、虚血性心疾患 13.4%、高血圧症 28.8%であり、高血圧症が比較的高頻度であったが、いずれも重症度と合併頻度に関連は認めなかった。代謝系疾患の合併頻度は、糖尿病 11.8%、高脂血症 14.6%、メタボリックシンドローム 5.4%であったが、高脂血症のみで重症度との関連がみられ、軽症例でより高頻度であった。骨粗鬆症の合併は 4.7%、肺癌は 8.0%、うつは 4.7%に認められたが、いずれも重症度と合併頻度に関連はなかった。

6) phenotype と BMI

HRCT による phenotype は 734 例で解析可能であった。気腫優位型が 84.5%、気道病変優位型が 15.5%を占めていた。BMI の低下頻度は、気腫優位型では 32.1%、気道病変優位型では 12.3%であった。逆に、過体重の頻度は、気腫優位型の 13.1%に対し、気道病変優位型では 32.5%と高頻度であった(図 4)。

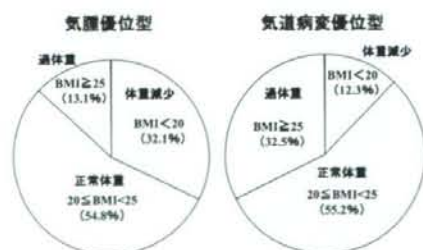


図 4 Phenotype と BMI の低下頻度

7) phenotype と併存症の合併頻度

脳血管障害、虚血性心疾患の合併頻度は気腫優位型と気道病変優位型で

差を認めなかったが、高血圧症は気道病変優位型で高率であった ($p < 0.05$)。また、糖尿病、高脂血症、メタボリックシンドロームは気道病変優位型で高率に合併していた ($p < 0.01$)。

考察

今回の調査では COPD 患者全体では BMI が 20 未満の体重減少の頻度は約 30%と低率であったが、対象症例は GOLD の分類による軽症、中等症が約 65%を占めていた。従来のがわ国における報告³⁴⁾では体重減少の頻度は約 70%程度とされているが、主として重症例が対象となっており、今回の結果は対象症例の重症度を反映した結果と考えられる。一方、今回の調査においても、重症例ほど体重減少は高率であり、stage IV では約 60%に体重減少が認められた。欧米では中等症、重症例の約 25%に体重減少がみられることから¹⁾、わが国における COPD 患者の体重減少の頻度は、欧米よりも高率であると考えられる。

COPD は長期の喫煙歴をもつ中・高齢者に発症する疾患であるため、喫煙や加齢に伴う種々の併存症を持っている場合が多い。また、COPD 自体が肺以外への影響である“systemic effect”をもたらし、種々の併存症を誘発することからも COPD は全身性疾患として捉えられている。GOLD でも個々の患者の重症度には肺以外の症状も影響することが明記されており、1 秒量以外の指標も含めた重症度評価として BODE index が提唱された⁵⁾。今回の調

査では、6分間歩行距離の記載例が少数であったため、BODE indexは評価できていないが、少なくともMRCスケールで評価した労作呼吸困難の規定因子として%FEV₁以外にBMIも重要であることが明らかとなった。

systemic effectとして全身性炎症、栄養障害、骨格筋機能障害、心血管疾患（心筋梗塞、狭心症、脳血管障害）、骨粗鬆症（骨折）、抑うつ、糖尿病、睡眠障害、緑内障などがあげられる⁶⁾⁷⁾。今回の検討では、高血圧症、虚血性心疾患、高脂血症が比較的高率にみられる併存症であったが、高脂血症以外は合併頻度と閉塞性障害の重症度とは関連を認めなかった。これはCOPD患者では重症度に関わらず多様な併存症を合併することを示している。

以前よりCOPDのphenotypeとして痩せを伴う気腫優位型（pink puffer type）と肥満を伴うことの多い気道病変優位型（blue bloater type）の存在が認識されている。今回の検討ではphenotype別のBMI低下頻度は、気腫優位型で高率であり、逆に、過体重の頻度は、気道病変優位型で高頻度であった。しかし、気腫優位型でのBMIの低下頻度は32.1%と低率であり、解析症例における軽～中等症例の比率が高かったためと考えられる。また、気腫優位型と比較し、気道病変優位型では高血圧症、糖尿病、高脂血症、メタボリックシンドロームの合併が高頻度であった。欧米ではCOPDにおける最大の死因は心血管疾患であり⁸⁾、わが国においても気道病変優位型で

肥満をとともなう場合は、これらの併存症を背景とした心血管疾患が死因となる可能性がある。

結論

重症および最重症患者では高率な体重減少を認め、体重は%FEV₁とともに労作時呼吸困難の規定因子となっていた。また、重症度に関わらず、多様な併存症が認められ、体重減少や併存症の合併頻度はphenotypeの違いと関連していた。以上のことから、閉塞性障害の重症度のみならず、栄養状態や併存症をも考慮した重症度評価や予後因子の検討が重要と考えられる。

調査回答施設

1) 班員・研究協力者の施設

北海道大学内科学第一講座、東北大学呼吸器内科、岩手医科大学、東京大学医学部呼吸器内科、東京女子医科大学第一内科学講座、慶応義塾大学医学部呼吸器内科、順天堂大学医学部呼吸器内科、滋賀医科大学呼吸器内科、京都市立呼吸器内科、京都府立医科大学呼吸器内科、大阪大学呼吸器外科、奈良県立医科大学内科学第二講座

2) 調査協力施設

国立病院機構盛岡病院、同山形病院、同沼田病院、同奈良医療センター、同米子医療センター、同松江病院、同愛媛病院、同南福岡病院、同大牟田病院。以上、今回の調査に御協力いただいた本研究班班員・研究協力者の先生方、各施設ご所属の先生方に深謝申し上げます。