

因子と結合しその活性を制御する分子として同定・報告されたものである(EMBO J 19: 6778-91, 2000)。TAZは、WW domainを有しており、PPXYモチーフと結合することにより、転写コアクチベーターとしての機能を発現する。

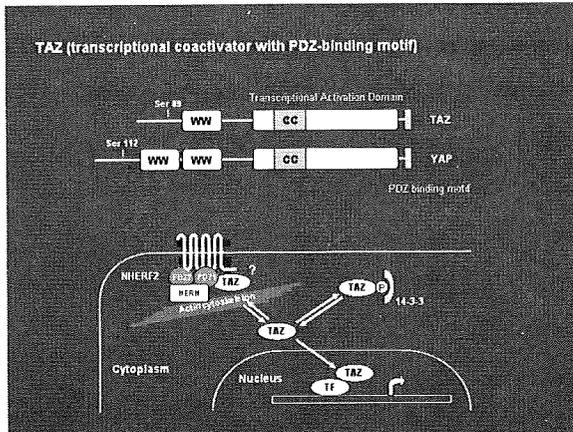


図2 転写コアクチベーターTAZは、WW domainを有し、PPXYモチーフと結合して機能を発現する。

また最新の研究により、転写コアクチベーターTAZが、TTF-1(thyroid transcription factor-1)やPax3と協調的に働くことにより、発生に大きく関わる事が明らかにされつつある(J Biol Chem 279: 17384-90, 2004) (Biochem Biophys Res Commun 339: 533-9, 2006)。

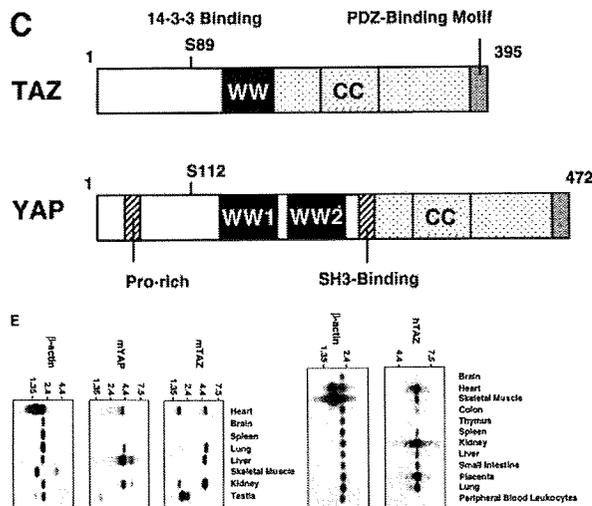


図3 転写コアクチベーターTAZは、Yes-associated protein (YAP)とホモロジーを有する。また、肺にも強く発現している (EMBO J 19: 6778-91, 2000)。

また、神経管、神経堤、骨格筋などの発生に重要な役割を持つ Pax3と協調的に働く因子を探す目的で、酵母 Two hybrid 法により Pax3 に結合する分子をスクリーニングした結果、TAZタンパクが同定されている。さらに in vitro アッセイの結果、Pax3-TAZ の結合には、Pax3 C 末端側の PPXY モチーフ及び TAZ N 末端側の WW domain が深く関わっていることが示された。TAZ の発現を in situ hybridization で調べると、胎生 10.5 日マウス胚において神経管内側、鰓丘の外胚葉性間葉、体節で発現が見られており、TAZ は Pax3 などの転写因子と相互作用して形態形成に関わっている可能性が考えられる。転写コアクチベーターTAZは、発見当初より、腎臓および肺において強く発現していることが報告されている。本研究では、転写コアクチベーターTAZの遺伝子改変マウスを作成し、呼吸器系における病態生理学的意義および呼吸器疾患発症への関与の可能性を検討する。

B. 研究方法

<CysLT2 受容体遺伝子ノックアウトマウスの作成>

LTC₄/D₄/E₄ など cysteinyl LT の受容体 (CysLT1-R, CysLT2-R)は肺・気管支に豊富に存在し、気管支喘息を含めた呼吸器疾患発症への関与が示唆される。特に、CysLT2-R は大きく注目されているが、その機能は未だに解明されていない。本研究では、この CysLT2-R を標的とした KO、Tg マウスの新規作成にも着手する。これらのマウスを用いて、脂質性メディエーターと炎症性肺疾患との関連について評価・検討を加える。

<転写コアクチベーターTAZ ノックアウトマ

ウスの作成と解析

転写コアクチベーターTAZ の遺伝子改変マウスを作成し、呼吸器系における病態生理学的意義および呼吸器疾患発症への関与の可能性を探索した。まず、TAZ ノックアウトマウスの作成を行い、次にその解析に着手した。

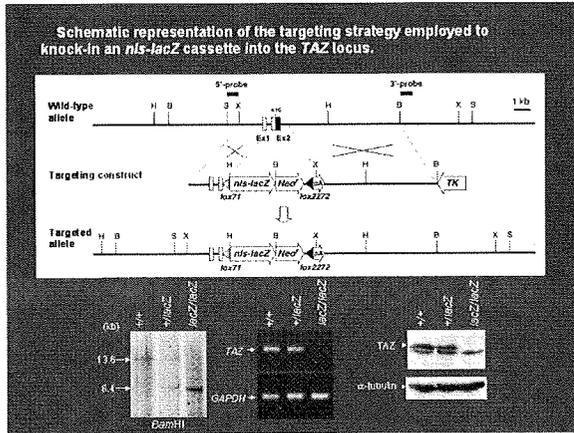


図4 TAZ ノックアウトマウスの作成

また、RT-PCR には、以下の primer を用いた。

Table 1

Gene	Primer Sequence	Size (bp)	
	Forward (5'→3')	Reverse (5'→3')	
GAPDH	GGAAGCCAGACCCCACTAACA	GCCTTCTCCATGAGTGAGAA	90
TAZ	TACAAGTGTCCCAACTCC	CAGAGCAACTCTACATCATTG	205
TTF-1	CCAGACACCATGCGGAACA	GCCATGTTCTTCTCACGT	182
SPA	ACTCTACAGATCAACATCAGATTCTG	AGTTGACTGACTGCCATTGGT	113
SPB	GCTGCTTCTACCTCTGCT	CCAGGCTTGGCACCAGAAAT	95
SPC	CCACTGGCATCGTTGTATG	GTAAGTTCTGAGGCTGCTTA	88
SPD	ATGAGACGGATGGAGAGAA	TCTCTTTGGTCCCACTGG	115
CCSP	AAAGCTCCAACCTCTACCATG	ATGTCGAAAGAGCTGAGCTG	86
BMP4	GAGCCAACACTGTGAGGAGT	TGCTGCTGAGGTTGAGAGAG	102
Fik1	AAGCTGCTGCTGTGTCT	TTCTGTGTGCTGAGCTGGG	93
PDGFR-A	AATCAATCCACAGCATCCG	CTCGGACACATGTTAATGG	123
PDGFR-α	CCGATGATACACTTGCTAC	CCTCTCCACATGACTAAG	144
α1-AT	TTTGCAAGTCAAGGAGGCG	GTCTCAAGATCAATGCT	168
MMP2	CACCATCGCCCATCATCAAG	TCTTGGGGCAACCATAGAA	100
MMP9	GTGCTTCCCCAAAGACCT	GCTTCTCTCCCATCATCGG	112
MMP12	GCTGCTCCCATGATGACA	GCCCAAGTGTCTCTAGCCCA	163
MT1	CTAAGGCTCACCACGACTTC	TCTTCAAGAGGTGCACTTG	170
MT2	ATGATCTGCTCTCTGCT	GGAAGCTCTTTCAGATGC	134
Tm4Sfl	ACCACCTCAAGCGTTTCGTG	GCAAGCAACACAGCACTCT	146
Fdh5	GCAAGTCAAAAGGCTTTG	CCGCCATTCTGTTGACACA	120
CTGF	CTCTTCTGCGATTTGCTC	CTTTGAAAGACTCACCCT	117

(倫理面への配慮)

本研究では、研究対象者に対する人権擁護上の配慮、研究における危険の排除、説明と理解 (インフォームドコンセント) について、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針 (平成 16 年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第 1 号) に基づき、研究を進める。

本研究で行う予定の遺伝子組換え実験は、平成 16 年 9 月 10 日の東京大学医学部組換え DNA 実験安全委員会において承認を受けた生化学分子生物学・細胞情報学講座「脂質メディエーター受容体、合成酵素遺伝子欠損マウスならびにタンパク質過剰発現細胞を用いた脂質メディエーター機能の解明、セマフォリン遺伝子欠損マウスを用いた嗅覚系神経回路形成機構の解明」に含まれており、適切な拡散防止措置がとられる。

C. 研究結果

<CysLT2 受容体遺伝子ノックアウトマウスの作成>

キメラマウスの中で、germ line にノックアウト DNA コンストラクトが移行したものを選び、ヘテロ接合体を得た (図 4)。このヘテロ接合体からさらにホモ接合体ノックアウトマウスが得られた。ホモ接合体 CysLT2-R ノックアウトマウスは、胎内死亡および周産期死亡を呈さず、生育も野生型マウスと差異を認めていない。目下、バッククロスによる遺伝的純化が完了し、疾患モデルを用いた解析が進行中である。

Targeted Disruption of Mouse CysLT₂ Gene in C57BL/6 ES Cells

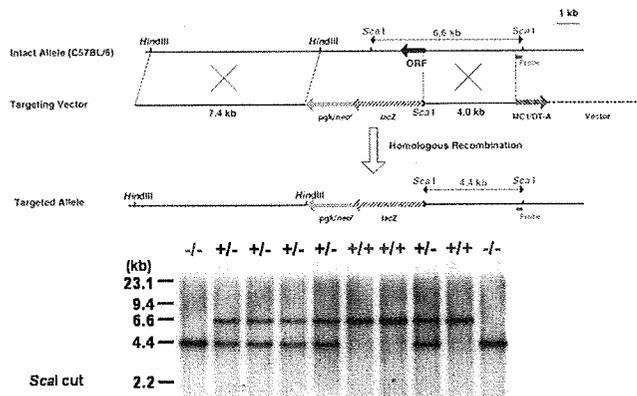


図5 CysLT₂ 受容体ノックアウトマウスの作成

＜転写コアクチベーターTAZ ノックアウトマウスの作成と解析＞

転写コアクチベーターTAZ ノックアウトマウスの作成に着手した。キメラマウスの中で、germ line にノックアウトDNAコンストラクトが移行したのを選び、ヘテロ接合体を得た。このヘテロ接合体からさらにホモ接合体TAZ ノックアウトマウスが得られた。なお外表所見上では重大な奇形を生じていないが、9ヶ月令 TAZ ノックアウトマウス個体の肺の組織標本において、肺胞の異常が示された。

また呼吸生理学的にも、TAZ ノックアウトマウスでは、PV カーブにおいて典型的な「肺気腫」型の所見 (PV カーブの上方移動、コンプライアンス増加) を認めた。

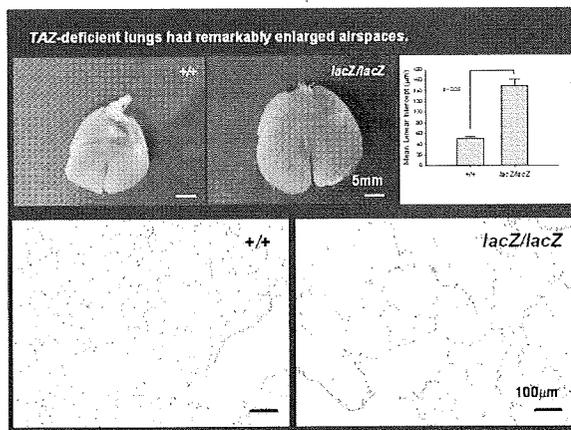


図6 野生型マウスと、TAZ ノックアウトマウスの肺組織所見

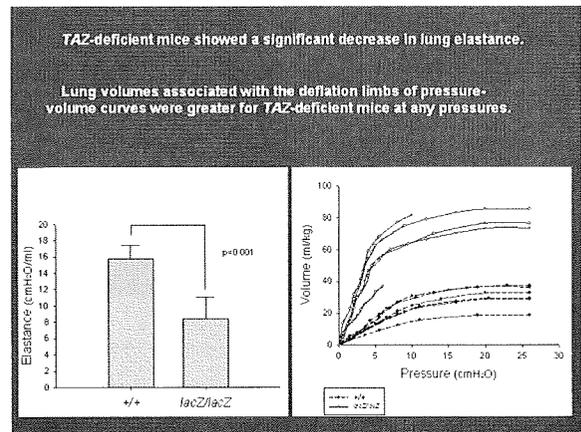


図7 野生型マウスと、TAZ ノックアウトマウスの肺生理学的解析

次に、胎生期から成体までの、野生型マウスと TAZ ノックアウトマウスの肺組織所見を検討した。その結果、TAZ ノックアウトマウスの肺は、胎生期においては、ほぼ正常の発育であるが、生後 5 日以降には気腔の拡張が認められ、その後、気腔の拡張が増大していた。

D. 考察

呼吸不全を呈する炎症性肺疾患は、社会的に極めて重大な疾患となっている。特に、COPD、ARDS、特発性間質性肺炎は、難治性において他に類をみない程、重篤な疾患であり、治療薬の開発が切実に待たれている。肺炎や気管支喘息は、世界的にも発症頻度、死亡率が増大しつつあり、画期的な治療薬の開発が期待されている。これら炎症性呼吸器疾患の発症分子機構は、極めて複雑であり、より一層の研究が必要である。

COPD は、高齢者における重要な炎症性呼吸器疾患であり、その発症には喫煙など外的刺激物質の関与が想定されている。しかしながら、

COPD の発症機序については未解明の部分が多く、その解明には関連遺伝子の探索を含めた研究が必須と考えられる。一方、近年、遺伝子改変マウスが次々と開発されており、疾患関連遺伝子の解明に有用であることが報告されている。

今日まで、COPD の病態を理解するためには呼吸生理学的アプローチが必須であり、その成果は GOLD ガイドラインの作成という形で結実している。一方、まさしく GOLD ガイドラインにあるように、COPD 発症分子機構の解明のためには、多様な学問領域を結集・統合したアプローチを必要とするであろう。

本研究の成果により、脂質性メディエーター、転写コアクチベーターTAZ などをはじめとして、炎症抑制治療の標的を明確にした場合、有効な治療法・治療薬の開発および実用化は近いことが期待される。

E. 結論

発生工学的手法を用いたアプローチは、難治性炎症性肺疾患の病態解明および未知の遺伝子機能解析において新しい視点を提供する独創的なものであり、本研究の成果は呼吸不全を呈する肺疾患治療の展開に重要な寄与をなすものと考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Mitani A, Nagase T, Fukuchi K, Aburatani H, Makita R, Kurihara H. Transcriptional coactivator with PDZ-binding motif is essential for normal alveolarization in mice. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 326-338.
- 2) Saito RA, Watabe T, Horiguchi K, Kohyama T, Saitoh M, Nagase T, Miyazono K. Thyroid transcription factor-1 inhibits transforming growth factor-beta-mediated epithelial-to-mesenchymal transition in lung adenocarcinoma cells. *Cancer Res* 2009; 69:2783-91.
- 3) Kohyama T, Yamauchi Y, Takizawa H, Kamitani S, Kawasaki S, Nagase T. Histamine stimulates human lung fibroblast migration. *Mol Cell Biochem* 2009 in press.
- 4) Kohyama T, Yamauchi Y, Takizawa H, Itakura S, Kamitani S, Desaki M, Kawasaki S, Nagase T. Procaterol inhibits lung fibroblast migration. *Inflammation* 2009 in press.
- 5) Ishii S, Noguchi K, Yanagida K. Non-Edg family lysophosphatidic acid (LPA) receptors. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2009; 89: 57-65.
- 6) Yanagida K, Masago K, Nakanishi H, Kihara Y, Hamano F, Tajima Y, Taguchi R, Shimizu T, Ishii, S. Identification and characterization of a novel lysophosphatidic acid receptor, p2y5/LPA₆. *J Biol Chem.* 2009; 284: 17731-17741.
- 7) Mogi C, Tobo M, Tomura H, Murata N, He X-d, Sato K, Kimura T, Ishizuka T, Sasaki T, Sato T, Kihara Y, Ishii S, Harada A Okajima F. Involvement of proton-sensing TDAG8 in extracellular acidification-induced inhibition of

pro-inflammatory cytokine production in peritoneal macrophages. J Immunol. 2009; 182: 3243–3251.

2.学会発表

1). Respiratory research using genetically-engineered mice. The14th APSR Meeting, Seoul. (発表者：長瀬隆英、招待講演), 2009.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(出願準備中 1件)

発明者：栗原裕基、大内尉義、長瀬隆英、山口泰弘

発明の名称：筋ジストロフィー症の病態モデル哺乳動物、及びその製造方法

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服事業）
分担研究報告書

COPD の発症機序に関する研究

研究分担者 永井厚志
東京女子医科大学 第一内科学 教授

研究要旨

近年増加しつつある慢性閉塞性肺疾患（COPD）の原因究明と対策は厚生労働行政や社会医学的に重要な課題である。COPD の発症機序には喫煙習慣と老化とが重要な役割を果たしているが、さらに近年では COPD と全身性炎症との密接な関係も指摘されている。そこでこれまでの研究を継続・発展させて、COPD の発症機序における肺の老化や全身性炎症の役割についての研究を行った。一連の研究の結果から、COPD 患者では、末梢気道や肺胞の細胞が老化するために組織の再生障害と持続性の炎症が生じている可能性が指摘され、これが高齢者に COPD が好発する一因と考えられた。一方、全身性炎症が COPD の結果だけではなく、発症の原因になるかについては、引き続きの検討が必要である。

A. 研究目的

慢性閉塞性肺疾患（COPD）は加齢とともに増加する疾患である。近年の COPD 患者の増加は、高齢者人口の増大を背景としていることから、加齢による COPD の発症促進機序を解明することは厚生労働行政ならびに社会医学的にも重要な課題である。さらに近年では COPD の病変が肺に限局性ではなく、全身性炎症を背景としたさまざまな全身性疾患を併存し、生命予後に悪影響を与えることが知られている。しかしながら全身性炎症が COPD の結果だけではなく、COPD の肺病変の原因になるかについては不明である。そこで私どもは、COPD の発症機序における肺の老化および全身性炎症の役割について検討した。過去の私どもの研究から、COPD 患者の肺組織には老化した肺胞上皮細胞が蓄積していることが知られていたが、今年度の研究では気道上皮細胞の老化が気道の再生障害と炎症の原因になることが知られた。

B. 研究方法

1. COPD における気道の老化についての研究

動物実験（東京女子医科大学実験動物倫理委員会 09-45 にて許可）においては、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（200 mg/kg）または溶媒を腹腔内に注射した。薬剤投与の翌日から 3 日間老化を誘導させるために Bromodeoxyuridine (BrdU、200 mg/kg) 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（実験開始から 4 週間後）に肺を摘出した。凍結およびパラフィン固定の肺組織切片を作製して senescence-associated (SA) β -galactosidase 活性および免疫組織染色 [抗 CC10、抗 CD45、抗 CD90.2、抗 phospho-p38-mitogen-activated protein kinase (MAPK) 抗体] を行い、末梢気道のクララ細胞の老化と気道炎症の関係について検討した。一部のマウスについては BrdU を

投与する直前に毎回 p38-MAPK 阻害薬 (SB202190) を腹腔内に注射した。

細胞実験においては、クララ細胞様 (NCI-H441) 細胞を、テロメラーゼ阻害薬 (2,6-bis(3-(N-pipendino)propionamido)anthracene-9,10-dione, 1 μ M) または BrdU (25 μ M) を添加して 3 週間継代培養し、細胞老化を誘導した。その後上清を回収し、ELISA 法によりサイトカイン濃度を測定した。細胞成分については SA β -galactosidase 染色を行うとともに、ウェスタンブロッキング法を用いて p38-MAPK の活性化を測定した。

2. COPD における全身性炎症についての研究

持続性の軽度の全身性炎症が COPD の肺病変の原因になるかについて マウスを用いた研究を行った。雄 C57/BL6 マウスの頸部皮下組織にリポポリサッカライド (LPS) ペレット (LPS from *E. coli* 0127:B8, 0.4mg, Innovative Research of America) を埋入し、低用量の LPS を長期間 (3 か月間) 放出させることにより軽度の全身性炎症を持続させた。1 か月および 3 か月後に肺を摘出して組織学的検索を行った。

C. 結果

1. COPD の気道の老化についての研究

ナフタレンと BrdU を 3 週間反復して腹腔内に注射したマウスでは、ナフタレンのみを腹腔内注射したマウスに比べて、末梢気道のクララ細胞が老化し (SA β -galactosidase が陽性)、クララ細胞 (CC10 陽性細胞) の再生が抑制されていた。さらにクララ細胞が老化した気道周囲には白血球 (CD45 陽性細胞) や T リンパ球 (CD90.2 陽性細胞) の浸潤が観察された。またナフタレンと BrdU を腹腔内注射したマウスではクララ細胞の p38-MAPK のリン酸化が観察された。そこで p38-MAPK 阻害薬を腹腔内注射したところ、クララ細胞の再生は改善しなかったが、ナフタレンと BrdU の腹腔内注射によ

り誘導された白血球の浸潤が抑制されていた。

テロメラーゼ阻害薬または BrdU を 3 週間添加培養した NCI-H441 細胞では、細胞増殖率 (population doubling) が低下し、senescence-associated β -galactosidase の高度発現がみられ、細胞老化が誘導された。ELISA 法で培養上清中の炎症性サイトカイン濃度を測定したところ、老化細胞では非老化細胞に比べて IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF α 、GM-CSF の産生量が有意に増加していた。同時に老化細胞では p38-MAPK のリン酸化も観察された。

2. COPD における全身性炎症についての研究

LPS ペレット (0.4mg) を頸部皮下に埋入して 3 か月間低用量の LPS に全身曝露したマウスでは、気道や肺胞領域の病変は観察できず、平均肺胞壁間距離 (Lm) も対照マウスと比べて変化しなかった。現在、LPS 量を 3mg に増量したペレットを用いて再度実験を行っている。

D. 考察

2007 年度の研究において、COPD 患者の末梢気道ではクララ細胞の p16 陽性率が増加しており、非喫煙者に比べて細胞の老化が進行していることが示された。そこで今年度の研究では、COPD の発症機序におけるクララ細胞の役割を検討するために、マウスや培養細胞を用いた実験を行った。その結果、1) クララ細胞が老化したマウスでは気道上皮傷害後の再生が抑制されること；2) クララ細胞が老化した気道周囲には炎症細胞の浸潤がみられること；3) 老化したクララ細胞では p38-MAPK が活性化しており、p38-MAPK 阻害薬の投与により気道周囲の炎症が改善することが示された。以上の成績から、COPD 患者におけるクララ細胞の老化は、気道の修復反応を抑制するとともに p38-MAPK を活性化して持続性の気道炎症の原因になることが示唆された。

近年では COPD の病変は肺に限局性ではなく、

全身性炎症を介して動脈硬化や虚血性心疾患、骨粗鬆症、抑うつ、貧血などの原因となることが知られている。私どもは全身性炎症が COPD の結果だけではなく、COPD の肺病変の原因になる可能性を検討するためにマウスに少量の LPS を 3 か月間全身曝露した。しかしながら第 1 回目の実験（曝露量 0.4mg LPS）では気道や肺胞領域に病変は認められなかった。現在、曝露量を増加させて再実験を行っている。

E. 結論

COPD 患者ではクララ細胞の老化が進行しているが、細胞老化が気道の慢性炎症を引き起こす原因となることが示された。私どもの研究成績は、高齢者に COPD 患者が好発する原因の一部を説明しうる可能性があると考えられた。

F. 健康危惧情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Aoshiba K, Nagai A. An evolutionary perspective on COPD. *Am J Respir Cell Mol Biol* 41:507-508, 2009.
2. Aoshiba K, Nagai A. Senescence hypothesis for the pathogenetic mechanism of COPD. *Proc Am Thorac Soc* 6:596-601, 2009.
3. Tsuji T, Aoshiba K, Nagai A. Alveolar cell senescence exacerbates pulmonary inflammation in COPD patients. *Respiration* (in press)

2. 学会発表

1. Aoshiba K. Senescence and relationship to COPD. IXth COPD Lund symposium. 2009. 4. 22. Lund, Sweden
2. 青柴和徹 COPD における細胞死と老化 COPD と間質性肺炎の共通点 第 49 回日本呼

吸器学会学術講演会シンポジウム
2009. 6. 13 東京

3. 周方、青柴和徹、鬼澤重光、永井厚志 クララ細胞の老化による気道炎症の誘導 第 49 回日本呼吸器学会総会 2009. 6 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告

1. 肺線維症合併肺気腫の臨床的特徴について
2. COPD 患者における血中アクロレイン濃度の検討

研究分担者 久保 恵 嗣
信州大学医学部内科学第一講座 教授

研究要旨

1. 最近肺線維症合併肺気腫症例の特徴について国内外でまとまった報告がなされてきているが、さらにその臨床的特徴を明らかにする必要がある。過去の文献に基づき胸部 CT にて肺気腫病変と肺線維症の所見が併存している 5 6 名を対象としレトロスペクティブに検討し、肺線維症の所見を伴わない COPD 患者 8 2 名と比較した。呼吸機能上、気流制限および肺過膨張が比較的軽度にかかわらず、ガス交換障害が顕著で、労作時低酸素血症が顕著であった。46.4%に肺癌を合併した。肺線維症の病理学的診断が得られた症例は 8 例あり特発性肺線維症 3 例、非特異性間質性肺炎 4 例、剥離性間質性肺炎 1 例であった。肺線維症合併肺気腫症例は COPD 患者とは異なった臨床的特徴を有しており、特に肺癌の合併については注意を払うべきと思われた。
2. アクロレインはタバコ煙中に含まれる毒性が強いアルデヒドで、アクロレインの吸入もしくは、腹腔内投与した動物で肺気腫・慢性気管支炎がおこることから、COPD の原因物質の一つと考えられている。COPD 群 (n=126) と喫煙歴のある対照群 (n=64) の血漿中のアクロレイン濃度を ELISA 法にて測定し両群間で比較した。アクロレイン濃度は、COPD 群(176.4±82.4nmol/ml)の方が対照群(143.1±56.0 nmol/ml)より有意に高値(p = 0.004)であった。さらに、禁煙群においても COPD 群(n=67; 175.3±78.5nmol/ml)の方が対照群(n=25; 135.6±42.8nmol/ml)より有意に高値(p = 0.003)であった。禁煙後も血中のアクロレインは COPD 群で高値であり、COPD 群で内因性にアクロレインが産生されており、禁煙後も進行する COPD の病態に関与している可能性が示唆された。

A 研究目的

1. 近年、肺気腫症に合併する肺線維症の報告が散見される。高率に肺癌や肺高血圧症を合併するとも言われている。本研究では、肺線維症合併肺気腫症例の臨床的特徴につき明らかにすることを目的とし、COPD との比較を試みた。

2. アクロレインはタバコ煙中に含まれる毒性が強いアルデヒドで、アクロレインの吸入もしくは、腹腔内投与した動物で(ラット、

イヌ、サル) で肺気腫・慢性気管支炎の報告があることから、COPD の原因物質の一つと考えられている。アクロレインと COPD の関連を検討するため、COPD 患者と喫煙歴のある対象者間で血中のアクロレイン値を比較した。

B 研究方法

1. 2004年10月～2009年6月に信州大学医学部附属病院呼吸器・感染症内科外来を受診

し、肺気腫、肺線維症あるいは肺癌を疑われ胸部 CT 検査を施行した中で、視覚的評価法による LAA(Low attenuation area)が 25%以上の明らかな気腫性病変と、両側肺野に原因不明の間質性陰影を認める肺線維症合併肺気腫症例 56 症例を対象としてレトロスペクティブに臨床的検討をおこなった。また、2004 年 10 月～2005 年 6 月の 2 年間に同外来を受診し、LAA が 25%以上の明らかな気腫を認めるが、間質性陰影を認めない、安定期にある COPD 82 症例を対照として臨床的な特徴を比較した。

2. ① COPD 群 (n=125) と喫煙歴のあるコントロール群 (n=64) の血漿中のアクロレイン濃度 (アクロレインがリジン残基に付加して生じたアクロレイン付加体) を ELISA 法にて測定し、両群間で比較した。
- ② COPD 群、コントロール群の中で、喫煙によるアクロレインの影響がない Ex-smoker (禁煙後 2 年以上経過している者) について、アクロレイン濃度を比較した。
- ③ COPD 群とコントロール群の血漿中の酸化ストレスを BAP テスト (Biological

Anti-oxidant Potential: 抗酸化力分析) と、d-ROM テスト (Reactive Oxygen Metabolites: 酸化ストレス度分析) にて評価し、両群の酸化ストレスを比較し、さらに COPD 群、コントロール群の Ex-smoker 間で、酸化ストレスを比較した。

C 研究結果

1. 平均年齢は両群間に差はなく、肺線維症合併肺気腫症例では女性の 1 名を除いて全て男性喫煙者であった。肺線維症合併肺気腫症例において Body Mass Index の低下が少なかった。喫煙以外の粉塵暴露歴が 25%で把握され、6 名にアスベスト、5 名に農薬の暴露歴を認めたが、COPD 群と比較し有意に多くはなかった。肺線維症合併肺気腫症例において 56 例中 26 例で肺癌の合併を認め、特に扁平上皮癌が 15 例と最も多かった。COPD 群においては 82 例中 6 例のみ肺癌合併を認め、明らかに肺線維症合併肺気腫症例で肺癌の合併率が高いという結果であった。Table 1～4 に患者背景、胸部 CT 所見、肺線維症のパターンおよび呼吸機能検査の結果を示す。

Table 1

	肺線維症合併肺気腫症例	COPD
number	56	82
年齢, years old	70.2±1.2	70.5±0.7
性別, 女性 / 男性	1/55	8/74
Body mass index, kg/m ²	22.5±0.4**	20.5±0.3
喫煙歴, packs·year	58.8±3.8	59.4±3.0
粉塵暴露歴あり, n (%)	14 (25.0%)	35 (42.7%)
.....		
肺癌の合併, n (%)	26 ** (46.4%)	6 (7.3%)
扁平上皮癌	15 **	3
小細胞癌	2	0
腺癌	7	3
LCNEC	2	0

Values are mean±SEM. *p<0.05 and **p<0.01 vs. COPD.

Table 2

胸部CT所見	肺線維症合併肺気腫症例 (n=56)	COPD (n=82)
LAA score	13.4±0.8**	18.9±0.7
上肺野	5.6±0.3**	6.7±0.2
中肺野	4.4±0.3**	6.2±0.2
下肺野	3.4±0.4**	5.9±0.3
肺気腫type		
centriacinar, %	16 (28.9%)**	49 (59.8%)
panacinar+centriacinar, %	10 (17.9%)*	26 (31.7%)
paraseptal, %	13 (23.2%)**	7 (8.5%)
paraseptal+centriacinar, %	17 (30.4%)**	0 (0.0%)
間質性肺炎の分布		
上肺野, n	7	NA
中肺野, n	21	NA
下肺野, n	56	NA

Values are mean±SEM. *p<0.05 and **p<0.01 vs. COPD.

上肺野: 大動脈弓直上レベル

中肺野: 気管分枝部レベル

下肺野: 右横隔膜より1~3cm上方レベル

Table 3

肺線維症の所見について	肺線維症合併肺気腫症例 (n=56)
Thick-walled bulla, n (%)	32 (57.1%)
Honeycombing, n (%)	41 (73.2%)
Reticular opacity, n (%)	50 (89.3%)
Ground glass opacity, n (%)	34 (60.7%)
Consolidation, n (%)	5 (8.9%)
Traction bronchiectasis, n (%)	22 (39.3%)
Peribronchovascular thickening, n (%)	4 (7.1%)
Architectural distortion, n (%)	7 (12.5%)
肺線維症の組織学的診断について	(n=8)
Usual interstitial pneumonia	3
Nonspecific interstitial pneumonia	4
Desquamative interstitial pneumonia	1

Table 4

精密肺機能検査 Labo data	肺線維症合併肺気腫症例 (n=56)	COPD (n=82)
%VC, %	94.0±3.1	96.6±2.4
FEV ₁ , % of pred.	78.3±3.0**	54.7±2.7
FEV ₁ /FVC, %	72.1±1.8**	48.0±1.2
FRC, % of pred.	89.9±5.1**	112.5±2.7
RV, % of pred.	116.5±8.7**	181.7±5.5
RV/TLC, %	38.1±1.6**	50.5±1.1
%DLco, %	40.3±2.4**	57.7±2.2
PaO ₂ , torr	68.2±2.1	70.0±1.3
PaCO ₂ , torr	39.0±0.8	40.5±0.6
a1-AT, mg/dl	163±13	190±38
CRP, mg/dl	1.1±0.3	0.5±0.1
KL-6, U/ml	1037±146	-

Values are mean±SEM. **p<0.01 vs. COPD.

2. 血中アクロレイン濃度は (Figure 1)、COPD 群で平均 172.1 ± 75.9 nmol/ml、コントロール群で平均 143.1 ± 56.0 nmol/ml であり、COPD 群で有意に高かった ($p = 0.003$)。次に、血中アクロレイン濃度を禁煙後 2 年以上経過した禁煙群について両群で比較したところ (Figure 2)、COPD 群で平均 175.8 ± 79.5 nmol/ml、コントロール群で 135.6 ± 42.8 nmol/ml であり、やはり COPD 群で有意に高かった ($p = 0.003$)。血中の酸化ストレスは (Figure 3)、COPD

群で 108.6 ± 30.6 U.CARR、コントロール群で 90.8 ± 16.4 U.CARR であり、COPD 群で有意に高く ($p < 0.0001$)、禁煙後 2 年以上経過した禁煙群についても (Figure 4)、COPD 群で 110.8 ± 31.5 U.CARR、コントロール群で 90.8 ± 18.5 U.CARR であり、COPD 群で有意に高かった ($p = 0.0004$)。一方、抗酸化能については、両群間で有意差を認めなかった (Figure 5)。禁煙群においても、有意差を認めなかった (Figure 6)。

Figure 1 Acrolein concentration of COPD and control subjects

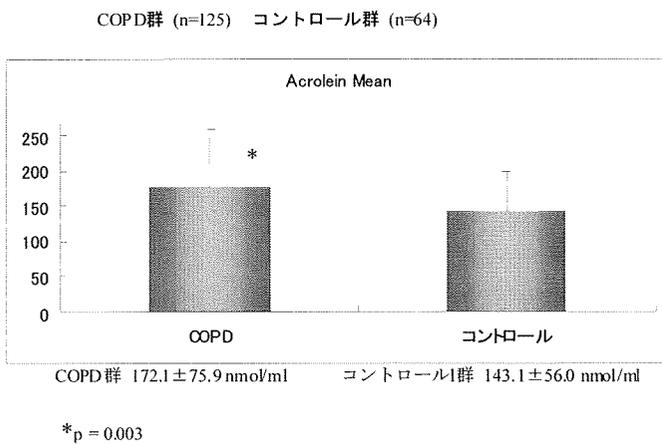


Figure 3 Oxidative stress of COPD and control subjects

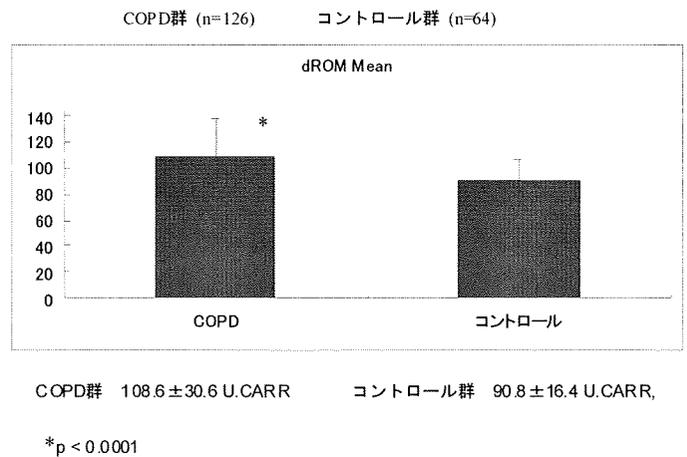


Figure 2 Acrolein concentration in Ex-smokers (禁煙後2年以上)

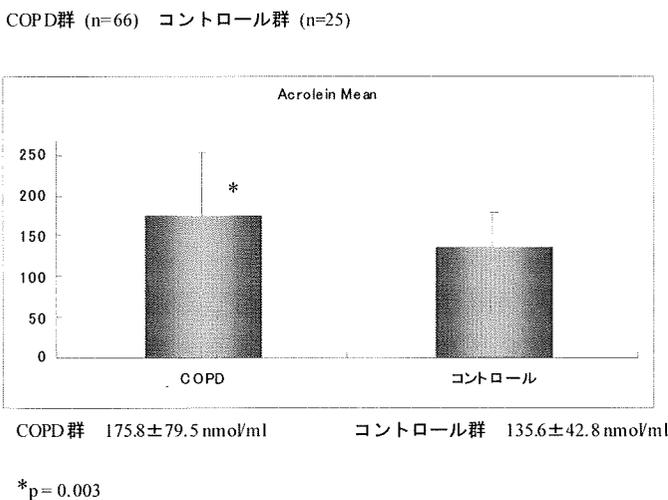


Figure 4 Oxidative stress of Ex-smokers (禁煙後2年以上)

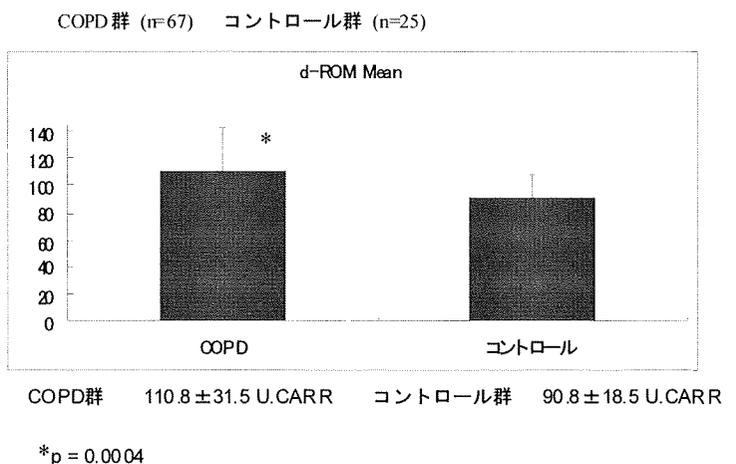


Figure 5 Biological anti-oxidant potential of COPD and controls

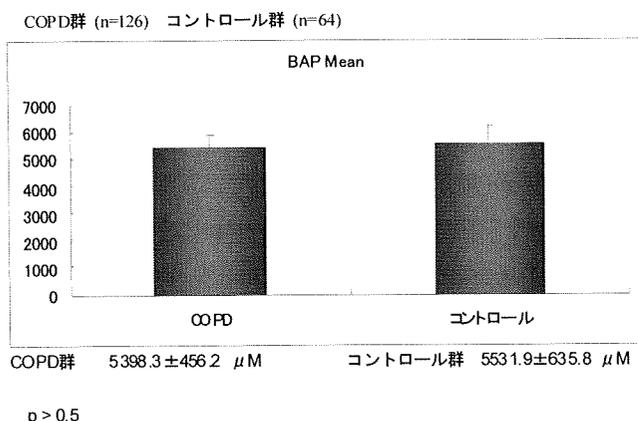
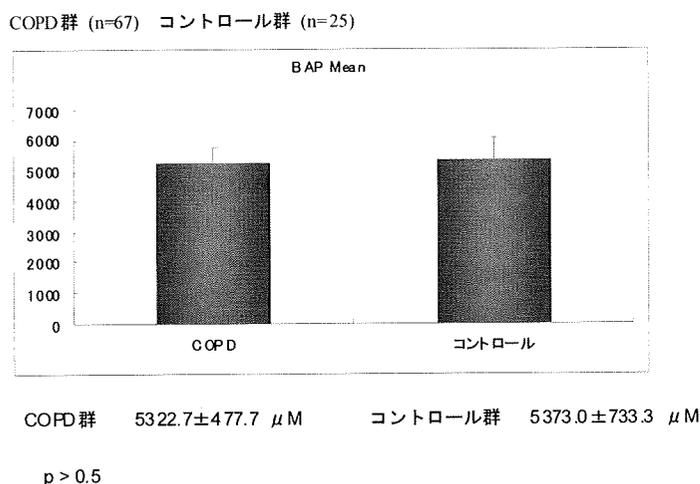


Figure 6 Biological anti-oxidant potential of Ex-smokers



D 考察

1. 肺線維症合併肺気腫症例の特徴として、呼吸機能検査では気流制限や肺の過膨張が比較的軽症にもかかわらず、肺拡散能障害が顕著で、労作時の desaturation が顕著であった。気腫性変化は上肺野に優位で傍隔壁性気腫が目立った。間質性陰影は下肺野に優位で、Honeycombing、Reticular opacity、Ground glass opacity および壁が肥厚した気腫性嚢胞を認める症例が多かった。肺癌の合併は極めて多く、半数弱に見られ、扁平上皮癌が最も多く認められた。様々な文献的考察から、肺線維症合併肺気腫の発生機序は肺癌のそれと何らかの関係がある可

能性があり、今後のさらなる研究が待たれる。

2. アクロレインは、酸化ストレス下で好中球の myeloperoxidase により threonine から産生される。マウスの急性心筋虚血モデルでは、wild-type マウスは、myeloperoxidase-null マウスと比較し、虚血心筋でアクロレインの著増を認め、虚血24時間後の心筋障害が有意に重症であったことが報告されており、内因性のアクロレイン産生により組織障害が起きていることが示唆される。COPD 患者において、酸化ストレスが高まっていることや、禁煙後も病状が進行すること、心血管系の障害を来しやすいことはよく知られているが、COPD のこの禁煙後も進行する病態や、全身性障害の原因の一端を酸化ストレス下に産生される内因性のアクロレインが担っている可能性が考えられる。

E 結論

1. 肺線維症合併肺気腫は線維化を伴わない肺気腫が優位な COPD とは異なった臨床的特徴を有し、特に肺癌の合併には注意を払うべきと考えられた。
2. COPD の発症や進行に内因性のアクロレイン産生が関与している可能性が考えられた。

F 健康危惧情報

なし

G 研究発表

論文発表

1. Chen Y, Hanaoka M, Chen P, Droma Y, Voelkel NF, Kubo K: Protective effect of beraprost sodium, a stable prostacyclin analog, in the development of cigarette smoke extract-induced emphysema. Am J Physiol

Lung Cell Mol Physiol 296: L648-56, 2009

2. Hanaoka M, Droma Y, Ota M, Ito M, Katsuyama Y, Kubo K: Polymorphisms of human vascular endothelial growth factor gene in high-altitude pulmonary oedema susceptible subjects. *Respirology* 14: 46-52, 2009

3. Ito M, Yasuo M, Yamamoto H, Tsushima K, Tanabe T, Yokoyama T, Hamano H, Kawa S, Uehara T, Honda T, Kawakami S, Kubo K: Central airway stenosis in a patient with autoimmune pancreatitis. *Eur Respir J* 33: 680-3, 2009

4. Komatsu Y, Fujimoto K, Yasuo M, Urushihata K, Hanaoka M, Koizumi T, Kubo K: Airway hyper-responsiveness in young adults with asthma that remitted either during or before adolescence. *Respirology* 14: 217-23, 2009

5. Yaegashi H, Fujimoto K, Abe H, Orii K, Eda S, Kubo K: Characteristics of Japanese patients with complex sleep apnea syndrome: a retrospective comparison with obstructive sleep apnea syndrome. *Intern Med* 48: 427-32, 2009

6. Yasuo M, Fujimoto K, Imamura H, Ushiki A, Kanda S, Tsushima K, Kubo H, Yamaya M, Kubo K: L-carbocysteine reduces neutrophil elastase-induced mucin production. *Respir Physiol Neurobiol* 167: 214-6, 2009

1. 久保恵嗣, 藤本圭作: 【COPD をめぐって 基礎・診断・治療からリハビリテーションまで】

COPD の病態・生理. アレルギー・免疫 16: 1082-1088, 2009

2. 久保恵嗣, 小泉知展: 【最新の肺移植をめぐって 生体肺移植を含めたその適応と手技】中央肺移植適応検討委員会からみた脳死肺移植の課題. *日本胸部臨床* 68: 929-934, 2009

3. 花岡正幸, 久保恵嗣: 【最近の COPD と気管支喘息】 COPD の治療 COPD の治療-増悪時. *臨床と研究* 86: 159-162, 2009

4. 花岡正幸, 久保恵嗣: COPD の病態生理と病因. *呼吸器科* 16: 153-157, 2009

5. 花岡正幸: 肺高血圧症の治療指針. *呼吸器科* 16: 216-221, 2009

6. 藤本圭作, 牛木淳人, 小松佳道, 吾妻俊彦, 吉川純子, 久保恵嗣: 長時間作用型気管支拡張薬にて加療中の COPD に対する短時間作用型 $\beta 2$ 刺激薬の add-on 効果. *日本呼吸ケア・リハビリテーション学会誌* 19: 64-70, 2009

7. 牛木淳人, 小泉知展, 伊東理子, 津島健司, 山本洋, 藤本圭作, 久保恵嗣, 坂田信裕, 滝沢正臣, 藤井忠重, 鈴岡正博, 小林俊夫: 遠隔診療支援により長期在宅療養が可能であった重症慢性呼吸不全の 1 例. *呼吸* 28: 662-665, 2009

学会発表

ATS 5月15-20日 サンディエゴ
[Poster Board #D26]

T Yokoyama, K Tsushima, H Yamamoto, T Tanabe, M Ito, K Kubo: Diagnostic bronchoalveolar lavage for the patients with acute respiratory failure under the

non-invasive positive pressure ventilation.
[Publication Page: A3062]

K Tsushima, FR D'Allesio, NR Aggarwal,
CD Files, VK Sidhaye, LS King: IL-10
Plays a critical role in accelerated
resolution of lung injury by LPS priming.
[Publication Page: A2500]

European Respiratory Society 2008
10月4-8日 Berlin

Y Komatsu, H Yamamoto, T Yokoyama, K
Kubo: Elevation of interleukin-8 in
epithelial lining fluid of collapsed lung
during 1-lung ventilation.

久保恵嗣: ガイドラインセッション 呼吸器疾
患治療薬品の適正使用. 日本呼吸器学会雑誌
(1343-3490) 47: 8, 2009

久保恵嗣: ALI/ARDS の診断と治療上の問題点.
Shock: 日本 Shock 学会雑誌 (0919-8156) 24: 23,
2009

高見澤明美, 堀内俊道, 小林信光, 岡田光代,
神田慎太郎, 古屋志野, 牛木淳人, 吾妻俊彦,
久保恵嗣: 当院における PSG 1000 例のデータか
らみた睡眠時無呼吸症候群と生活習慣病. 日本
呼吸器学会雑誌 (1343-3490) 47: 116, 2009

伊東理子, 花岡正幸, 北口良晃, 久保恵嗣: COPD
患者における血中アクロレイン濃度の検討. 日
本呼吸器学会雑誌 (1343-3490) 47: 142, 2009

玉置伸二, 吉川雅則, 福岡篤彦, 児山紀子, 山
内基雄, 友田恒一, 太田浩世, 森岡崇, 久保恵
嗣, 木村弘: 閉塞型睡眠時無呼吸症候群/肥満低
換気症候群におけるメタボリックシンドローム

合併症例の検討. 日本呼吸器学会雑誌
(1343-3490) 47: 115, 2009

松澤幸範, 藤本圭作, 漆畑一寿, 花岡正幸, 久
保恵嗣: 職場の喫煙率に及ぼす継続的な受動喫
煙対策と個別禁煙指導の効果. 日本呼吸器学会
雑誌 (1343-3490) 47: 284, 2009

堀内俊道, 高見澤明美, 小林信光, 吾妻俊彦,
久保恵嗣: 生体電気インピーダンス法 (Inbody
3.2) を用いた、閉塞性睡眠時無呼吸症候群患者
の CPAP 療法中における体内成分の変化の検討.
日本呼吸器学会雑誌 (1343-3490) 47: 329, 2009

H 知的財産の出願・登録状況 (予定を含む)
なし

COPDにおける運動耐容能の予測因子に関する研究

研究分担者 谷口 博之
公立陶生病院 参事兼呼吸器・アレルギー内科部長

研究要旨

慢性閉塞性肺疾患(COPD)患者において運動耐容能は予後や健康関連 QOL などと関連しており、重症度の一つとして重要である。本研究では、従来から運動耐容能に関与する因子として知られる肺機能や骨格筋筋力に加え、骨密度が運動耐容能に関与する、という仮説を立て検討を行った。6分間歩行距離(6MWD)と最大酸素摂取量(peakVO₂)は、1秒量、肺活量、吸気筋力、呼気筋力、握力、大腿四頭筋力、大腿骨頸部骨密度と有意な相関を認めた。また、6MWD, peakVO₂を従属変数とした重回帰分析では、一秒量、大腿四頭筋力とともに大腿骨頸部骨密度は共通の規定変数として選択された。大腿骨頸部骨密度は、肺機能や骨格筋筋力と共に、独立した運動耐容能の規定因子となることが明らかとなった。

A. 研究目的

COPD は気流制限を伴った全身性炎症性疾患であり、近年、合併症の管理が注目されるようになってきている。骨粗鬆症は COPD の合併症として頻度が高く、骨折による機能低下・ADL 低下をきたすため予防・早期診断・治療が重要である。従来、骨粗鬆症とステロイド剤の使用との関連は重視されていたが、ステロイド剤を使用しない患者でも高率に脊椎圧迫骨折を合併することが報告されている。骨密度減少の原因としては、COPD の危険因子(喫煙、遺伝因子)、COPD の病態(低酸素血症、低栄養、骨格筋量の減少・筋力低下、活動性の低下、全身性炎症)、COPD の治療(ステロイド)などが知られている。骨密度は COPD によりもたらされる複合的な障害の影響を受けており、疾患の重症度指標になりうると思われる。

また、COPD 患者では運動耐容能の低下がみられ、予後と関連しており重要な問題である。運動耐容能低下の原因については、気流閉塞や動的過膨張による換気効率の低下、呼吸筋疲労

や機能障害をもたらす呼吸困難が主な原因であることが知られている。一方で、全身性炎症によるミオパチーや廃用が骨格筋に影響を及ぼし、下肢疲労による運動制限が大きな問題となっている。運動耐容能(6分間歩行距離・最大酸素摂取量)の低下は日常身体活動性の低下と関連している。さらに抑鬱、不安などの心理的要素も加わり、活動性低下・廃用が進行し、さらに運動耐容能が低下するという負の循環が形成されている。

これまでの運動耐容能の研究において、大腿四頭筋力が一秒量とともに独立した規定因子であることが報告されているが、骨密度を含めた研究は報告されていない。我々は、COPD 患者の骨密度低下は運動耐容能低下の規定因子となりうるという仮説を検証するためにこの研究を行った。

B. 研究方法

研究のデザイン

陶生病院に通院中の COPD 患者 59 名 (男性

55名)を対象に評価を行った。対象患者の基準は、(1) FEV₁/FVC が70%未満、(2) 安定期(評価前1年以内に感染や急性増悪がない)、(3) 年齢は50歳以上、90歳未満、(4) ステロイド内服なし、(5) 骨折の既往なし(6) 心疾患の合併なし、(7) そのほかの病態の合併(脳血管障害、関節炎、悪性疾患)なし、(8) 骨粗鬆症の治療歴なし、とした。対象患者の背景はTable 1に記載した。対象患者全員の骨密度測定(大腿骨頸部、腰椎)、肺機能検査、吸気・呼気筋力、握力、大腿四頭筋力の測定、自転車エルゴメーターによる漸増運動負荷試験、6分間歩行試験を施行した。この報告は後ろ向きの横断研究で行った。

骨密度測定

すべての患者にDEXA法(Dual energy X-ray absorption)を用いて、大腿骨頸部および腰椎の骨密度測定(X-bone, Hitachi, 東京)を施行した。大腿骨頸部および腰椎の骨密度実測値(BMD: bone mineral density) (mg/m²)および若年成人平均値との比(YC: young comparison) (%)を記録した。

肺機能検査

すべての患者にスパイロメトリー検査(CHESTAC-55V; Chest; 東京、日本)を施行し1秒量、肺活量、努力肺活量を測定した。

呼吸筋力測定

呼吸筋力は最大吸気筋力(P_{imax})と最大呼気筋力(P_Emax)を測定した。Residual volumeでの口腔内圧をP_{imax}、Total Lung Capacityでの口腔内圧をP_Emaxとした(Vitalopower KH-101; Chest)。それぞれ3回測定し最大値を記録した。

四肢筋力測定

大腿四頭筋の測定はDynamometer(Cybox II;

Lumex; Bay Shore, NY)を用いた。両下肢の股関節90°屈曲位の等運動性最大膝進展を行い、ピークトルク(Newton-meter)を測定した。それぞれの下肢で3回測定し、最大値を記録(左右平均値)した。握力はHydraulic hand dynamometer(Smedley's Dynamometer; TTM; 日本、東京)を用いて測定した。左右の握力を肩関節、手関節のneutral positionで測定した。3回測定し最大値を記録(左右平均値)した。

運動耐容能検査

自転車エルゴメーターによる漸増運動負荷試験(Ergometer 232CXL; COMBI; 東京、日本)を行った。厚生労働省呼吸不全班の標準法に従い、2分間のウォーミングアップ後に、10ワット/分のペースで負荷を増加し、運動中の酸素摂取量(Centauro-1; Chest)を測定した。また6分間歩行試験を行い、歩行距離を測定した。

統計

肺機能検査、骨密度、筋力、運動耐容能との関係についてピアソン相関係数の検定を行った。運動耐容能と有意な相関を認めた変数を用い、最大酸素摂取量、6分間歩行距離を従属変数として、ステップワイズ法による重回帰分析を行った(SPSS ver17.0)。このモデルでは、体重、1秒率、肺活量、骨密度、吸気筋力、呼気筋力、握力、大腿四頭筋力を独立変数として用いた。P値<0.05を有意差水準とした。

C. 研究結果

患者背景、身体計測と肺機能検査

男性57名、女性4名、平均年齢71.7±7.5歳、喫煙暴露は51.8±31.0pack-years、BMIは平均20.6±3.8であった。肺機能検査では1秒量が平均1.03±0.45L、%予測値が49.1±21.9%であった。肺活量は平均2.80±0.71L、%予測値が87.9±21.9%であった。

四肢筋力および呼吸筋力測定

大腿四頭筋力は平均 87.2 ± 28.0 Nm、% 予測値は平均 $80.0 \pm 22.5\%$ 、握力は平均 30.3 ± 8.0 kg、% 予測値は平均 $94.7 \pm 24.6\%$ であった。呼吸筋力 PImax は平均 106.7 ± 35.6 cmH₂O、% 予測値は平均 $105.8 \pm 33.6\%$ 、PEmax は平均 189.9 mH₂O、% 予測値は平均 $99.9 \pm 28.7\%$ であった。

運動耐容能検査

最大酸素摂取量(Peak VO₂)は 706.6 ± 256.6 mL/min、6 分間歩行距離(6MWD) は平均 483.1 ± 112.3 m であった。

骨密度検査

大腿骨頸部骨密度(F-BMD)は 0.69 ± 0.15 g/m²、若年成人平均値との比(F-YC)は $69.8 \pm 14.3\%$ 、腰椎骨密度(L-BMD)は 0.90 ± 0.20 g/m²、若年成人平均値との比(L-YC)は $80.7 \pm 17.9\%$ であった。両部位の骨密度は有意な相関を認めた($r=0.65$, $p<0.0001$)。BMD と YC は、大腿骨頸部が腰椎に比べ有意に低下を認めた($p<0.0001$)。日本の骨粗鬆症診断基準(YC が 70%未満)を満たす症例は 59 例中 29 例(49.2%) 認めた。骨密度と peak VO₂ との関係は、大腿骨頸部($r=0.64$, $p<0.0001$)と有意な相関を認め、腰椎($r=0.42$, $p=0.0007$) よりも強い傾向にあった。また、骨密度と 6 分間歩行距離との関係も、腰椎($r=0.40$, $p=0.0017$) に比べて大腿骨頸部($r=0.56$, $p<0.0001$) がより強い相関を認めた。その他、体重、握力、大腿四頭筋力、吸気筋力、呼気筋力との相関関係を認めた。年齢、喫煙への暴露とは相関を認めなかった。

運動耐容能の規定因子

単回帰分析において peak VO₂ は、体重 ($r=0.73$, $p<0.0001$)、VC ($r=0.56$, $p<0.0001$)、FEV1 ($r=0.57$, $p<0.0001$)、F-BMD ($r=0.64$, $p<0.0001$)、L-BMD

($r=0.42$, $p=0.0007$)、HF ($r=0.61$, $p<0.0001$)、QF ($r=0.65$, $p<0.0001$)、PImax($r=0.51$, $p<0.0001$)、PEmax ($r=0.50$, $p<0.0001$)と有意な相関関係を認めた。6 分間歩行距離は同様に体重($r=0.58$, $p<0.0001$)、VC ($r=0.61$, $p<0.0001$)、FEV₁ ($r=0.58$, $p<0.0001$)、F-BMD ($r=0.56$, $p<0.0001$)、L-BMD ($r=0.40$, $p<0.0018$)、HF ($r=0.58$, $p<0.0001$)、QF($r=0.66$, $p<0.0001$)、PImax($r=0.45$, $p=0.0002$)、PEmax, ($r=0.46$, $p=0.0003$) と有意な相関関係を認めた。

peakVO₂、6MWD を従属変数、体重、VC、FEV₁、QF、HF、PImax、PEmax、F-BMD、L-BMD を独立変数としてステップワイズ法による重回帰分析を行った。体重、F-BMD、QF、FEV₁ は peak VO₂ の予測因子として選択され、このモデルの自由度調整済み重相関係数は 0.69 ($p<0.0001$) であった。6MWD については F-BMD、QF、FEV₁ が規定因子として選択され、このモデルの自由度調整済み重相関係数は 0.59 ($p<0.0001$) であった。

D. 考察

今回の COPD 患者の検討により、運動耐容能(6 分間歩行距離、最大酸素摂取量)は低下しており、一秒量、下肢筋力、大腿骨頸部骨密度が共通の規定因子であることが証明された。

骨密度は運動耐容能と相関していることが知られている。本邦の研究では、COPD 患者において 12 分間歩行距離と年間の骨密度減少が相関し、低体重、運動耐容能(10 分間歩行距離)低下が骨密度減少に関与しているという報告がある。今回の研究でも骨密度と運動耐容能は相関を認めている。しかしながら、今回の研究は骨密度と運動耐容能の因果関係に関する研究ではない。我々の研究は運動耐容能の規定因子についての検討である。我々の知る限りでは、骨密度を含めた検討はこれが初めてである。骨密度測定(DEXA 法)は比較的容易な検査であり

COPD の合併症としての骨粗鬆症の診断に用いられている。今回の研究から骨密度は COPD 患者の運動耐容能を規定する因子の一つであることがわかった。運動耐容能は予後と関連していることが知られている。大腿骨頸部骨密度が予後と関連するかについては今後の研究が必要である。

COPD 患者では骨格筋機能（筋力と耐容能）と構造（筋線維のサイズ、線維タイプの分布、毛細血管の密度、代謝能力）が変化し、筋力低下、耐容能低下、筋線維の委縮、線維タイプのシフトがおこる。下肢筋力低下の頻度は高く問題となっている。下肢筋力は疾患の重症度と相関し、下肢筋力の低下が運動耐容能の低下に関与していることが知られている。さらに、下肢筋力低下は重症 COPD 患者の予後予測因子となる。今回の研究でも、Gosselink らの報告と同様に下肢筋力が最大酸素摂取量と 6 分間歩行距離を規定する因子として選択された。

気流制限は COPD の予後因子のひとつであり、気流制限と運動耐容能は相関している。一方で、気流制限は最大酸素摂取量と相関していないという研究がある。運動耐容能に関する Gosselink らの研究では一秒量は最大酸素摂取量の規定因子として選択されたが 6 分間歩行距離の規定因子としては選択されなかった。そのほかにも歩行距離と一秒量と相関しないという報告がある。実際に、呼吸器リハビリテーションの介入で肺機能の改善は見られなくても運動耐容能が改善している。気管支拡張剤（オキシトロピウム）は肺機能の改善と定常運動負荷試験の運動時間を延長させたが、最大酸素摂取量の有意な増加を認めず、6 分間歩行距離の増加もわずかであった。チオトロピウムの研究でも、呼吸リハビリテーションの併用により運動耐容能が改善している。これらのことから気流制限以外の要素が運動耐容能にかかわっていること考慮する必要がある。しかしながら今回の研究では、過去

の研究と同様に、一秒量は運動耐容能を予測する因子の一つであることが示された。

体重、BMI は栄養状態を反映しており、COPD 患者の予後不良因子である。今回の研究において、体重が最大酸素摂取量の予測因子として選択されたが、6 分間歩行では選択されなかった。最大酸素摂取量は筋量に比例することから、体重が予測因子として選択された可能性がある。また、6 分間歩行は体重が負荷の一つとなっているのに対して、自転車エルゴメーターでは荷重の影響は受けない。このことが結果の相違に関連していると考えられた。

呼吸筋の疲労や呼吸筋力の低下は呼吸困難の原因となり、運動耐容能の規定因子として報告されているが、今回の検討では規定因子として選択されなかった。

この研究には限界がいくつかある。この研究は COPD 患者群での検討であり、閉塞性障害を認めない患者群の検討は行っていない。低肺機能のために全例の拡散能の評価が困難であり、1 秒量が 1L 未満の症例が半数以上（55%）をしめており拡散能の測定が困難な症例が多く、拡散能を解析には用いなかった。また、COPD に対するこれまでの治療介入の定量的評価は困難であった。吸入ステロイドは 32%（59 例中 19 例）で使用されていた。吸入ステロイドによる骨密度への影響についての定量的な検定は行っていない。吸入ステロイド(ICS)の長期使用により骨折の頻度や骨密度は変化しなかったという報告があるが、少量の ICS 使用により骨密度が有意に減少したという報告もある。ICS の骨密度への長期的な影響についての結論はでていない。一方で、影響が疑われるという報告もあり、今後の研究が必要と考えられる。

E. 結論

大腿骨頸部骨密度は、FEV₁、大腿四頭筋力とともに COPD 患者の運動耐容能の独立した規定

因子であることが示された。COPD 患者における骨密度の測定は、併存症である骨粗鬆症の診断だけではなく、運動耐容能低下を予測するうえで役立つものと考えられた。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- Hirayama F, Lee AH, Binns CW, Zhao Y, Hiramatsu T, Tanikawa Y, Nishimura K, Taniguchi H. Soy consumption and risk of COPD and respiratory symptoms: a case-control study in Japan. *Respir Res.* 2009 ; 10: 56.
- Hirayama F, Lee AH, Binns CW, Zhao Y, Hiramatsu T, Tanikawa Y, Nishimura K, Taniguchi H. Do vegetables and fruits reduce the risk of chronic obstructive pulmonary disease? A case-control study in Japan. *Prev Med.* 2009; 49 : 184-189.
- Hirayama F, Lee AH, Binns CW, Nishimura K, Taniguchi H. Association of impaired respiratory function with urinary incontinence. *Respirology.* 2009; 14: 753-756.
- 谷口博之. 増悪期 COPD の酸素療法と人工呼吸管理. *Medical Practice* 2008 ; 25 ; 2071-2075.
- 近藤康博, 谷口博之. 実地医家のための呼吸管理 呼吸管理の実際 マスク下人工呼吸の実際 1):どんな機器でどうはじめるか-NPPV 導入基準と患者選択の実際-. 診断と治療 2009 ; 97 ; 39-46.
- 谷口博之, 近藤康博, 長谷川隆一. NPPV ALI/ARDS に対する NPPV. *人工呼吸* 2009 ; 26 : 14-19.
- 有菌信一, 小川智也, 渡邊文子, 寶門玲美, 平澤純, 近藤康博, 木村智樹, 谷口博之.

COPD 患者の peak cough flow と Mechanical In-Exsufflation による検討. *日本呼吸ケア・リハビリテーション学会誌* 2009;19 ; 53-57.

- 木村智樹, 谷口博之. 吸入ステロイドは肺炎のリスクになるか? . *呼吸と循環* 2009 ; 57 ; 729-732.
 - 谷口博之. COPD 増悪時の診療 2 増悪時の治療. *治療学* 2009 ; 43 ; 991-995.
 - 與座嘉康, 有吉紅也, 本田純久, 谷口博之, 千住秀明. COPD 患者のための日常生活活動スケールの開発:日常生活活動息切れスケール. *日呼吸会誌* 2009 ; 47 ; 858-864.
- ### 2. 学会発表
- 横山裕, 片岡健介, 加藤景介, 西山理, 木村智樹, 近藤康博, 谷口博之. ALI/ARDS 症例におけるプロカルシトニン測定の有用性の検討. 第 83 回日本感染症学会総会学術集会 2009・4 東京.
 - 八木光昭, 谷口博之, 近藤康博, 木村智樹, 西山理, 加藤景介, 片岡健介, 村田直彦. 気管支喘息発作時に対する $\beta 2$ 刺激薬の反復投与の効果. 第 21 回日本アレルギー学会春季臨床大会 2009・6 岐阜.
 - 木村智樹, 谷口博之, 近藤康博, 西山理, 加藤景介, 片岡健介. [ミニシンポジウム]高齢者喘息の治療効果. 第 21 回日本アレルギー学会春季臨床大会 2009・6 岐阜.
 - 松田俊明, 片岡健介, 西山理, 加藤景介, 木村智樹, 近藤康博, 谷口博之, 有菌信一, 渡邊文子, 小川智也. COPD 患者における骨密度の検討. 第 49 回日本呼吸器学会学術講演会 2009・6 東京.
 - 中原義夫, 横山裕, 片岡健介, 加藤景介, 西山理, 木村智樹, 近藤康博, 谷口博之, 長谷川隆一. ALI/ARDS 症例におけるプロカルシトニン測定の意義. 第 49 回日本呼吸器学会学術講演会 2009・6 東京.
 - 渡邊文子, 小川智也, 有菌信一, 谷口博之,