

慢性閉塞性肺疾患患者の3次元CTによる気腫定量評価

国立病院機構近畿中央胸部疾患センター

放射線科¹、臨床研究センター呼吸不全・難治性肺疾患研究部²、内科³

審良正則^{1,2}、井上義一²、田中勲¹、好田 寿¹、新井徹^{1,3}、坂谷光則³

はじめに

慢性閉塞性肺疾患(COPD)患者で3次元定量CT(3DCT)を用いて吸気呼気の定量評価が病状を反映しうるか検討した。

対象と方法

76人のCOPD患者に深吸気呼気時にMDCTを用いて3DCTを実施した。内訳はGlobal Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) stage 0-1 8名、stage 2 20名、stage 3 30名、stage 4 18名である(表1)。吸気呼気時のmean lung density (MLD)、-910HU未満、-950HU未満のlow attenuationのlung volume (LAV)、呼気/吸気時のMLD比、5th percentiles、15th percentiles値等、visual score等を計算し、各種肺機能との相関を検討した。

結果

表2に示す通り、%FEV₁、FEV₁/FVC、RV/TLC、%DL_{co}とCT各種データは相関を示していた(表2)。%FEV₁が50%以上の

肺機能の比較的良好な患者では、吸気時のMean Lung Density (MLD)とLow Attenuation Volume (LAV)はFEV₁、FEV₁/FVCとの間で、呼気時に比べ有意に相関を認めた(表3)。%FEV₁が50%未満の比較的良好な患者では、呼気時のMLD、LAVがFEVとRV/TLCとの間で、吸気時に比べてより有意に相関を認めた(表4)。5th percentiles、15th percentilesの値は吸気および呼気時にFEV₁/FVCと%DL_{co}と相関していたが%FEV₁とは相関を認めなかった(表4)。MLDは深吸気ではGOLDのステージを良好に反映していたが、深呼気ではステージ0-2の違いを反映していなかった(図1)。GOLDステージ別の-950HUを域値としたLAVの%は深吸気では軽症例の差を良好に反映し、深呼気ではよりステージの重症例の差を反映していた(図2)。Visual CT scoreはGOLDの軽症例のGOLDステージの違いを良好に反映し、より重症例では差を反映していなかった(図3)。5th percentiles of lung attenuation

表1 COPDのGOLD Stage別の臨床背景。

Characteristic	Stage			
	0 or 1, At Risk or Mild	2, Moderate	3, Severe	4, Very Severe
No. of patients	8	20	30	18
Age (y)	62.7 ± 15.0	64.1 ± 14.2	65.6 ± 15.1	70.7 ± 9.3
FEV ₁ (% of predicted)	90.2 ± 6.7	63.7 ± 9.8	36.5 ± 3.9	24.4 ± 3.9
FEV ₁ /FVC	72.5 ± 5.4	53.9 ± 8.9	35.2 ± 5.7	28.4 ± 5.2
Dl _{co} (% of predicted)	82.5 ± 33.6	69.1 ± 17.6	57.3 ± 18.4	48.1 ± 21.1
RV/TLC	33.4 ± 7.9	39.7 ± 5.0	47.2 ± 5.7	57.8 ± 11.8

Note—FEV = forced expiratory volume in first second of expiration, FEV₁/FVC = ratio of FEV₁ to forced vital capacity; Dl_{co} = diffusing capacity of the lung for carbon monoxide, RV/TLC = ratio of residual volume to total lung capacity.

distribution curveは深吸気時に GOLD の軽症の差を反映していた (図 4)。Mean Lung density の吸気呼気の比は GOLD のステージ 2 と 3 の差を反映していた (図 5)。

結論

比較的重症でない COPD 患者では、吸気時 3DCT による LAV、visual score が、肺機能障害をより反映し、より重症の COPD 患者

では呼気時の値がより気道閉塞性障害を反映していた。

文献

Akira M, Toyokawa K, Inoue Y, et al. Quantitative CT in chronic obstructive pulmonary disease: Inspiratory and expiratory assessment. AJR 2009; 192: 267-272

表 2 全患者での CT と肺機能データの相関 (Spearman's Correlation Coefficients, n = 76)

CT Parameter	FEV ₁ (% of Predicted)	FEV ₁ /FVC	RV/TLC	Dlco (% of Predicted)
Inspiratory mean lung density	0.694	0.764	-0.590	0.393
Expiratory mean lung density	0.792	0.721	-0.710	0.444
Proportion of lung volume with attenuation value less than -910 HU at inspiration	-0.601	-0.661	0.540	-0.361
Proportion of lung volume with attenuation value less than -910 HU at expiration	-0.632	-0.642	0.627	-0.443
Proportion of lung volume with attenuation value less than -950 HU at inspiration	-0.659	-0.712	0.573	-0.537
Proportion of lung volume with attenuation value less than -950 HU at expiration	-0.668	-0.666	0.627	-0.592
Fifth percentile of the lung attenuation distribution curve at inspiration	0.357	0.477	-0.532	-0.594
Fifth percentile of the lung attenuation distribution curve at expiration	0.417	-0.481	-0.571	-0.568
15th percentile of the lung attenuation distribution curve at inspiration	0.292	0.600	-0.537	0.578
15th percentile of the lung attenuation distribution curve at expiration	0.352	0.544	-0.581	0.507
Ratio of expiratory mean lung density to inspiratory mean lung density	-0.517	-0.439	0.623	-0.386
Visual score	-0.560	-0.595	0.438	-0.590

Note—All differences are statistically significant. FEV = forced expiratory volume in first second of expiration, FEV₁/FVC = ratio of FEV₁ to forced vital capacity; RV/TLC = ratio of residual volume to total lung capacity, Dlco = diffusing capacity of the lung for carbon monoxide.

表 3 FEV₁ ≥ 50%患者での CT と肺機能の相関 (Spearman's Correlation Coefficients, n = 28)

CT Parameter	FEV ₁ (% of Predicted)	FEV ₁ /FVC	RV/TLC	Dlco (% of Predicted)
Inspiratory mean lung density	0.536*	0.683*	0.398*	-0.018
Expiratory mean lung density	0.359	0.449*	-0.594*	0.185
Proportion of lung volume with attenuation value less than -910 HU at inspiration	-0.430*	-0.530*	0.386	-0.137
Proportion of lung volume with attenuation value less than -910 HU at expiration	-0.394*	-0.436*	0.388	-0.357
Proportion of lung volume with attenuation value less than -950 HU at inspiration	-0.509*	-0.590*	0.295	-0.412*
Proportion of lung volume with attenuation value less than -950 HU at expiration	-0.382*	-0.413*	0.258	-0.524*
Fifth percentile of the lung attenuation distribution curve at inspiration	0.451	0.887*	-0.800	0.711*
Fifth percentile of the lung attenuation distribution curve at expiration	0.358	-0.817*	-0.234	0.800*
15th percentile of the lung attenuation distribution curve at inspiration	0.419	0.817*	0.500	0.600*
15th percentile of the lung attenuation distribution curve at expiration	0.444	0.833*	-0.335	0.783*
Ratio of expiratory mean lung density to inspiratory mean lung density	-0.021	-0.055	0.546*	-0.296
Visual score	-0.533*	-0.578*	0.249	-0.455*

Note—FEV = forced expiratory volume in first second of expiration, FEV₁/FVC = ratio of FEV₁ to forced vital capacity; RV/TLC = ratio of residual volume to total lung capacity, Dlco = diffusing capacity of the lung for carbon monoxide.

*Statistically significant difference.

表 4 FEV1 < 50%患者での CT と肺機能の関係
(Spearman's Correlation Coefficients, n = 48)

CT Parameter	FEV ₁ (% of Predicted)	FEV ₁ /FVC	RVTLC	D _{lco} (% of Predicted)
Inspiratory mean lung density	0.394 ^a	0.511 ^a	-0.276	0.142
Expiratory mean lung density	0.510 ^a	0.464 ^a	-0.446 ^a	0.138
Proportion of lung volume with attenuation value less than -910 HU at inspiration	-0.317 ^a	-0.419 ^a	0.239	0.020
Proportion of lung volume with attenuation value less than -910 HU at expiration	-0.383 ^a	-0.384 ^a	0.380 ^a	-0.026
Proportion of lung volume with attenuation value less than -950 HU at inspiration	-0.353 ^a	-0.478 ^a	0.229	-0.223
Proportion of lung volume with attenuation value less than -950 HU at expiration	-0.405 ^a	-0.382 ^a	0.403 ^a	-0.274
Fifth percentile of the lung attenuation distribution curve at inspiration	0.231	0.355 ^a	-0.514 ^a	0.493 ^a
Fifth percentile of the lung attenuation distribution curve at expiration	0.314	0.363 ^a	-0.463 ^a	-0.457 ^a
15th percentile of the lung attenuation distribution curve at inspiration	0.133	0.511 ^a	-0.427 ^a	0.486 ^a
15th percentile of the lung attenuation distribution curve at expiration	0.227	0.445 ^a	-0.391 ^a	0.391 ^a
Ratio of expiratory mean lung density to inspiratory mean lung density	-0.309 ^a	-0.141	0.367 ^a	-0.093
Visual score	-0.112 ^a	-0.203	0.037	-0.334 ^a

Note—FEV = forced expiratory volume in first second of expiration, FEV₁/FVC = ratio of FEV₁ to forced vital capacity; RVTLC = ratio of residual volume to total lung capacity, D_{lco} = diffusing capacity of the lung for carbon monoxide.
^aStatistically significant difference.

図 1 GOLD ステージ別の Mean lung density。A : 深吸気、B : 深呼気

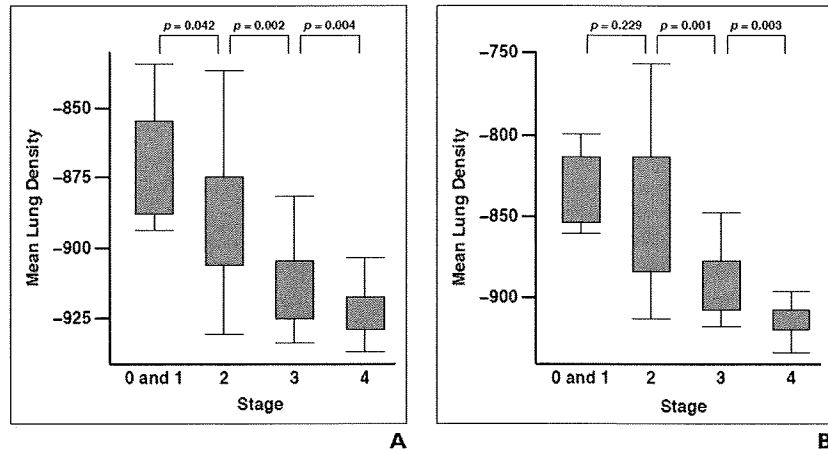


図 2 GOLD ステージ別の -950 HU を域値とした場合の Percentage lung volume。A: 深吸気、B: 深呼気

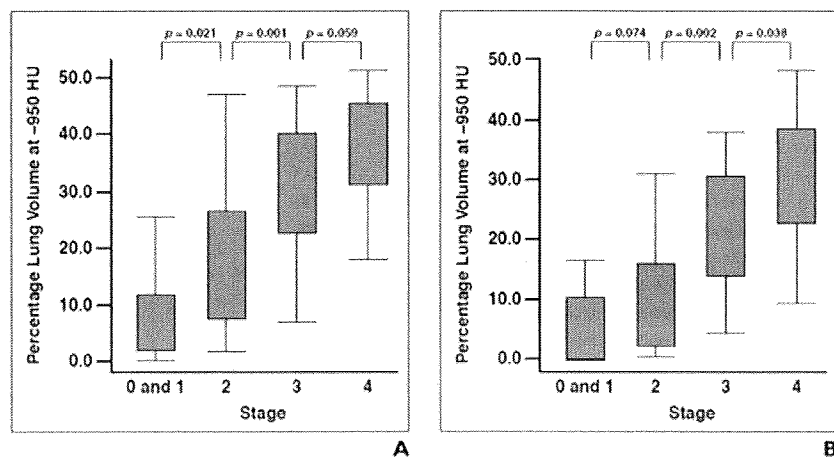


図3 GOPLDステージ別Visual CT score。

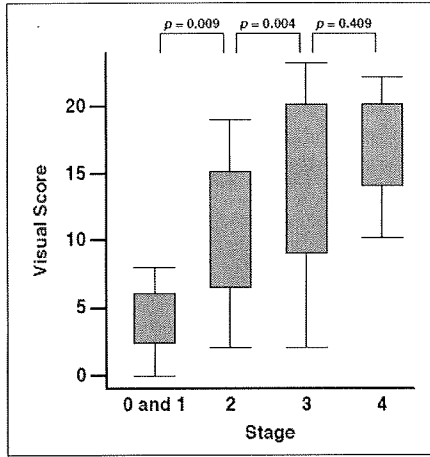


図 5 GOLD ステージ別

Expiratory/inspiratory mean lung density ratio (E/I)。

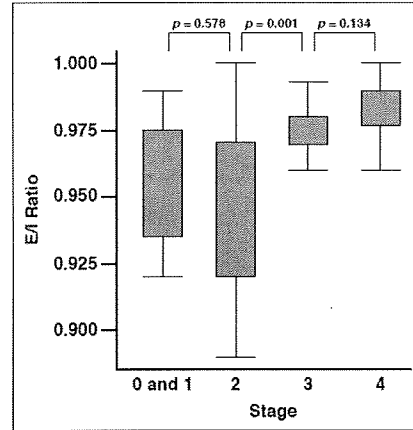
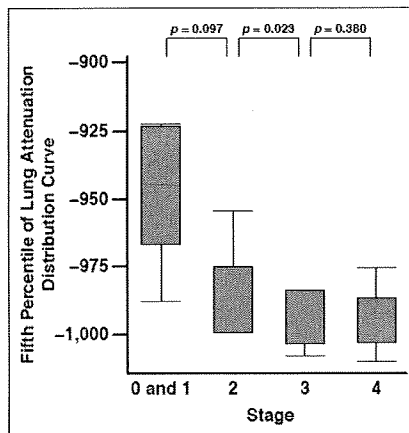
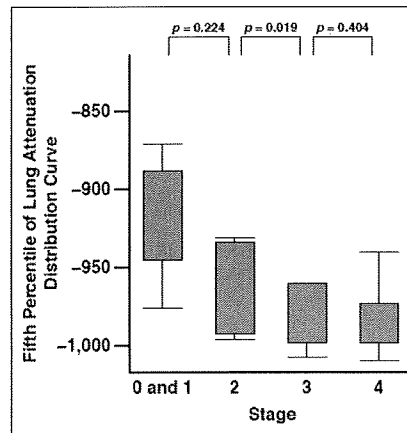


図 4 GOLD ステージ別 Fifth percentile of lung attenuation distribution curve。

A: 深吸気、B: 深呼気



A



B

COPD 患者の咳感受性と増悪に関する前向き研究

京都大学呼吸器内科

室 繁郎, 寺田邦彦, 春名 茜, 丸毛 聡, 黄瀬大輔, 工藤 恵,
星野勇馬, 小川恵美子, 新實彰男, 三嶋理晃

はじめに

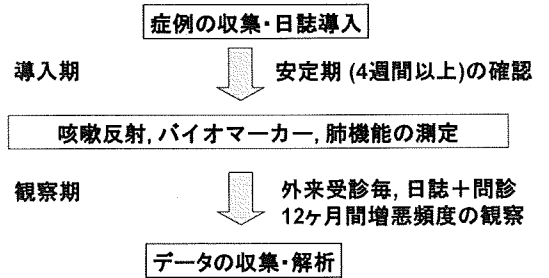
COPD の増悪は病状進行、健康関連 QOL 低下、死亡率上昇、医療費増加と関連する¹⁾。そのため、COPD 増悪の危険因子を明らかにすることは極めて重要である。咳嗽は COPD でよくみられる症状であるが、日常生活における咳嗽症状は COPD 増悪の関連因子であり²⁾、湿性咳嗽は FEV1 低下の予測因子である³⁾。また、咳嗽の悪化自体が COPD 増悪の定義のなかに含まれる³⁾。一方で、咳嗽反射は気道の生理学的防御機構であり、誤嚥の予防・異物喀出を通じて気道感染予防と増悪予防に寄与していると考えられる。以上のことから、咳嗽が COPD の経過にどのような影響を与えるかを検討することは、病態の理解と治療・管理に有用な情報となると考える。

そこで、本検討では、病状安定期における咳嗽反射異常は増悪頻度増加の危険因子であるとの仮説をたて、前向き観察研究により検討を行った。

対象と方法

京都大学病院通院中の COPD 患者について、症状日誌にて 4 週間以上の安定期を確認したのちに問診、呼吸機能検査、およびカプサイシン吸入による咳嗽反射感受性試験を施行した (図 1)。

図1 研究デザイン



咳嗽が 5 回連続し見られた (C5) 時点の吸入カプサイシン濃度を咳嗽感受性の指標とした⁴⁾。また、咳嗽反射と気道炎症・全身炎症との関連を考察するために、血清中高感度 CRP および、誘発喀痰中の炎症細胞分画と呼気凝集液 pH を測定した。その後 12 ヶ月間の増悪回数を症状日誌により観察した。主症状 (息切れ、痰の膿性度、痰の量) の二つの悪化、ないしは、主症状一つと、副症状 (喘鳴、咽頭喉頭痛、咳嗽、鼻症状) のひとつの悪化が、少なくとも 2 日連続して生じた際に増悪とした⁵⁾。

結果

54 症例が登録され、平均年齢 73.1 歳、男性 52 例、女性 2 例、平均一秒量は 1.40L (予測値の 54.4%) であった (表 1)。

表1 患者背景

Characteristic	Mean (n = 54)
Age (y)	73.1 (71.3–75.0)
Sex (male:female)	52:2
Smoking status (current: former)	7: 47
BMI (kg/m ²)	22.1 (21.4–22.8)
FEV ₁ (L)	1.40 (1.26–1.54)
FEV ₁ (% predicted)	54.4 (49.3–59.4)
ICS use (done: not done)	23: 31

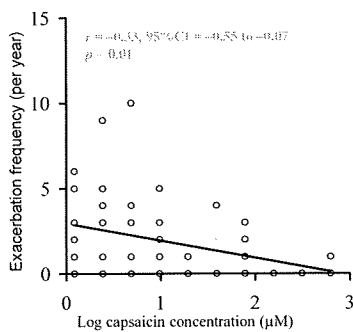
表2 Stepwise multiple regression analysis of predictors of exacerbation frequency

	Exacerbation frequency
Age (years)	–
FEV ₁ % (% predicted)	–
Serum CRP level (mg/L)	–
Cough-reflex sensitivity (log C ₅ (μM))	0.12
Cumulative r ²	0.12

Abbreviations: C₅: concentration causing five or more coughs. All values represent the coefficient of determination (r²). Missing data (–) indicates that the independent variables were not statistically significant.

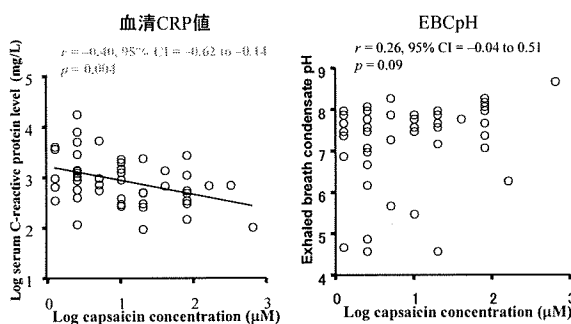
logC₅ は、1 年間の増悪頻度と負の相関を示した (r = -0.33, 95%CI = -0.55 to -0.07, p = 0.01) (図 2)。

図2 咳嗽反射と増悪頻度



また、logC₅ は血清高感度 CRP とも負の相関を示した (r = -0.40, 95% CI = -0.62 to -0.14, p = 0.004) が、気道炎症のマーカーと考えられる呼気凝集液 pH (EBCpH) とは関連を示さなかった。年齢、対予測値一秒量、血清 CRP, logC₅ を因子に、ステップワイズ多変量解析で検討したところ、logC₅ のみが増悪頻度を予測する有意な因子として検出された (r²=0.12) (表 2)。

図3 咳嗽反射と血清CRP・EBCpH



考案

咳反射の亢進は、下気道における感覚神経終末の感受性亢進を反映し、下気道の生理学的防御機構である一方で、COPD 症例の主症状のひとつであり、また慢性咳嗽は増悪の危険因子である²。本検討で施行したカプサイシン吸入試験は、症状としての咳嗽に比して、より正確・客観的な指標となり、COPD 管理の有用なマーカーとなりうる可能性がある。

咳感受性の亢進の機構は明らかではない。カプサイシンは C-線維を刺激することによって咳嗽を誘発する。C-線維は組織障害や炎症の結果生じるオータコイドによって刺激され、気管支攣縮や咳を誘発する。COPD では増悪は気道および全身炎症と関連しているということが報告されている^{8,9}。本検討では、嗽反射感受性の亢進は、血清 CRP 上昇と関連していた。気管支喘息においては、気道炎症と全身炎症は関連しており¹⁰、血清 CRP が夜間咳嗽と関連していることが示されている¹¹。COPD 患者における咳感受性の亢進は、全身炎症・気道炎症の悪化を反映している可能性があり、頻回増悪の予見因子の一つになりうるかと推察された。

健常人と比して、COPD 症例では咳嗽反射感受性は亢進する、あるいは変化がないとする報告があり、一定の見解は定まっていない^{6,7}。本検討で少数の (10 例) の健常対象者と咳感受性

を比較したところ、COPD 患者で高い傾向があった (data not shown)。吸入ステロイドや、気管支拡張薬など、複数の因子が咳感受性に影響すると考えられ、COPD 患者において、咳感受性が健常者に比して亢進しているのかに関しては、今後の更なる検討が必要である。

本検討では既報と異なり、気流閉塞の程度と増悪頻度に関連を認めなかった。重症患者では咳感受性試験自体を施行することができず、今回の検討では比較的軽症の患者が多かったことが影響していると考えられる。また、増悪症状には咳嗽の悪化が項目として挙げられており、このことが増悪頻度と咳感受性との関連に影響を与えた可能性がある。今後はより大きなサンプルサイズで、増悪原因との関連も含めて検討をしていく必要がある。

結論

咳嗽反射亢進は頻回の COPD 急性増悪と関係していた。

参考文献

- 1 National Heart, Lung, and Blood Institute and World Health Organization Workshop Report. Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD): NIH Publication No.2701. Bethesda, 2003..
- 2 Seemungal TAR, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ et al. Effect of exacerbation on quality of life in subjects with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157: 1418-22.
- 3 Vestbo J, Prescott E, Lange P. Association of chronic mucus hypersecretion with FEV1 decline and chronic obstructive pulmonary disease morbidity Copenhagen city heart study group. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153: 1530-5.
- 4 Niimi A, Matsumoto H, Ueda T, Takemura M, Suzuki K et al. Impaired cough reflex in subjects with recurrent pneumonia. *Thorax* 2003; 58: 152-3.
- 5 Terada K, Muro S, Sato S, Ohara T, Haruna A et al. Impact of gastro-oesophageal reflux disease symptoms on chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Thorax* 2008; 63: 951-5.
- 6 Doherty MJ, Mister R, Pearson MG, Calverley PMA. Capsaicin responsiveness and cough in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2000; 55: 643-9.
- 7 Prudon B, Birring SS, Vara DD, Hall AP, Thompson JP et al. Cough and glottic-stop reflex sensitivity in health and disease. *Chest* 2005; 127: 550-7.
- 8 Coleridge JC, Coleridge HM. Afferent vagal C fiber innervation of the lungs and airways and its functional significance. *Rev.Physiol. Biochem. Pharmacol.* 1984; 99: 1-110.
- 9 Wedricha JA, Seemungal TAR. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *Lancet* 2007; 370: 786-96.
- 10 Takemura M, Matsumoto H, Niimi A, Ueda T, Matsuoka H et al. High sensitivity C-reactive protein in asthma. *Eur. Respir. J.* 2006; 27: 908-12.
- 11 Ariff AA, Delclos GL, Colmer-Hamood J. Association between asthma, asthma symptoms, and C-reactive protein in US adults: data from the national health and nutrition examination survey, 1999-2002. *Respirology* 2007; 12: 675-82.

気道における内因性免疫受容体発現が COPD 急性増悪発症に与える影響についての検討

京都大学呼吸器内科

黄瀬大輔、小川恵美子、寺田邦彦、室 繁郎、三嶋理晃

はじめに

COPD 急性増悪は呼吸困難、咳、痰といった呼吸器症状の日常の変動を超えた悪化を特徴とし、しばしば追加の治療が必要になる¹。COPD 患者は平均で1年に1回程度急性増悪を経験し、COPD が重症になるほどその頻度が増加する。重症、最重症患者において、頻回の増悪は患者の肺機能のより急速な悪化、QOL の低下を引き起こし、また社会的にも医療費の増大という影響を与える²⁻⁴。

細菌による気道感染は急性増悪の一因であり、また細菌の気道への常在により急性増悪の頻度が増加することが知られている^{5,6}。

宿主の免疫反応は内因性免疫系と獲得免疫系に二分される。内因性免疫系において、内因性免疫受容体は病原体に共通する分子構造を認識し、炎症性サイトカイン、抗細菌性ペプチドなどが分泌され、炎症を惹起することが知られている。内因性免疫受容体の Toll-like receptor、NOD like receptor の内、TLR2、TLR4、NOD1、NOD2 が細菌の構造を認識する主なものである。

今回我々は COPD の気道において内因性免疫受容体の発現が修飾されることにより急性増悪の頻度が増加するのではないかとの仮説を立て、前向き観察研究により検討を行った。

対象と方法

京都大学病院通院中の中等症、重症の COPD 患者について、安定期において問診、呼吸機能検査、誘発痰の採取を施行した。除外規定として、喫煙歴 20 pack-year 未満、COPD 以外の呼吸器疾患の合併、5 年以内の悪性疾患の既往、全身

ステロイドの使用、在宅酸素療法施行中、最重症患者とした。本研究は京都大学附属病院倫理委員会により承認されている。本研究には 21 人の患者が参加した。患者背景を表 1 に示す。

表 1. 患者背景

n (男性/女性)	21 (21/0)
年齢	66 (51-82)*
FVC (L)	3.55 (5.56-2.63)*
FEV ₁ (L)	1.88 (3.33-0.91)*
FEV ₁ %predicted	65.0 (33.3-94.8)*
GOLD stage (1/2/3/4)	7/8/6/0
過去/現喫煙者	15/6
喫煙歴 (pack-year)	54 (20-123)*
吸入ステロイド無/有	14/7

*, median (range).

肺機能検査は気管支拡張剤吸入後、1 秒量 (Forced Expiratory Volume in one second, FEV₁)、努力性肺活量 (Forced Vital Capacity, FVC) を測定した。FEV₁ 予測値は日本呼吸器学会の基準により算出した。12 ヶ月間の増悪回数を症状日誌により観察し、増悪回数を Anthonisen の基準を用いて計数した。

誘発痰については、上清中のサイトカイン濃度を ELISA 法により測定、喀痰中細菌数の半定量をグラム染色により施行、また誘発痰中の炎症細胞における TLR2、TLR4、NOD1、NOD2 の発現を RT-PCR 法を用いて検討を行った。

統計学的検討には JMP ver. 7 を使用した。

結果

1 年間の観察期間中、6 人が 1 回、5 人が 2 回以上の増悪を経験した。年齢や COPD の重症度は増悪頻度との有意な相関を示さなかった。喫煙

歴は増悪頻度と有意な相関を示さなかったが、現喫煙者は過去喫煙者に比べて増悪を頻回に経験する傾向が認められた。吸入ステロイド使用の有無で増悪頻度に有意差を認めなかった (図 1)。

検討した 4 つの内因性免疫受容体の内、TLR4 遺伝子発現のみが急性増悪の頻度との間に負の相関を示した (図 2)。また、TLR4 は喀痰中のグラム陰性桿菌量とも負の相関を示した (図 3)。

喀痰中炎症細胞における TLR4 はマクロファージにおいて強く発現しており、好中球にも若干の発現を認めた。TLR4 遺伝子発現は誘発痰上清中の炎症性サイトカインとは相関を示さなかった。

COPD の重症度や吸入ステロイドの使用の有無による TLR4 遺伝子発現の差は認めなかったが、現喫煙者において過去喫煙者よりも発現が低下していた (図 4)。

図 1. 患者背景と増悪頻度との関係

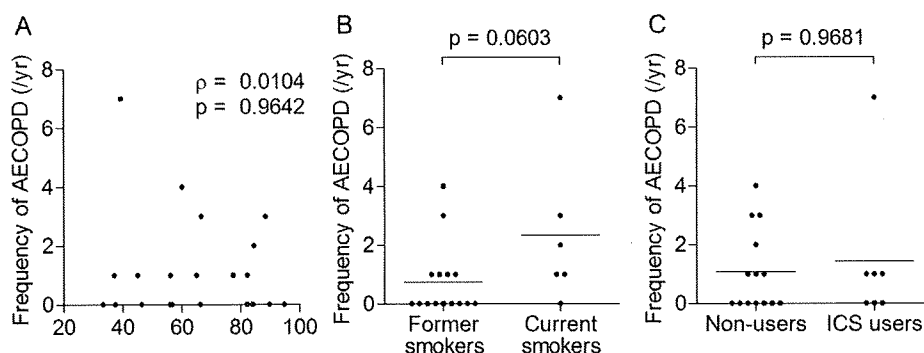


図 2. 喀痰中 TLR2、TLR4、NOD1、NOD2 の遺伝子発現と増悪頻度との関係

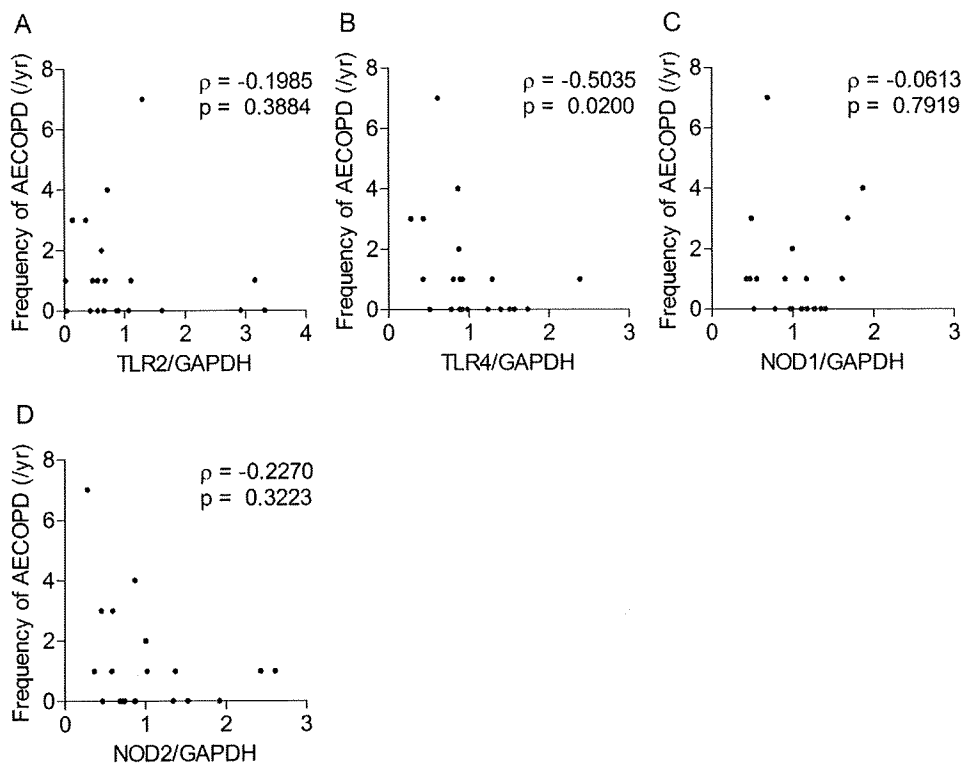


図 3. 喀痰細胞 TLR4 発現と喀痰中細菌量の関係

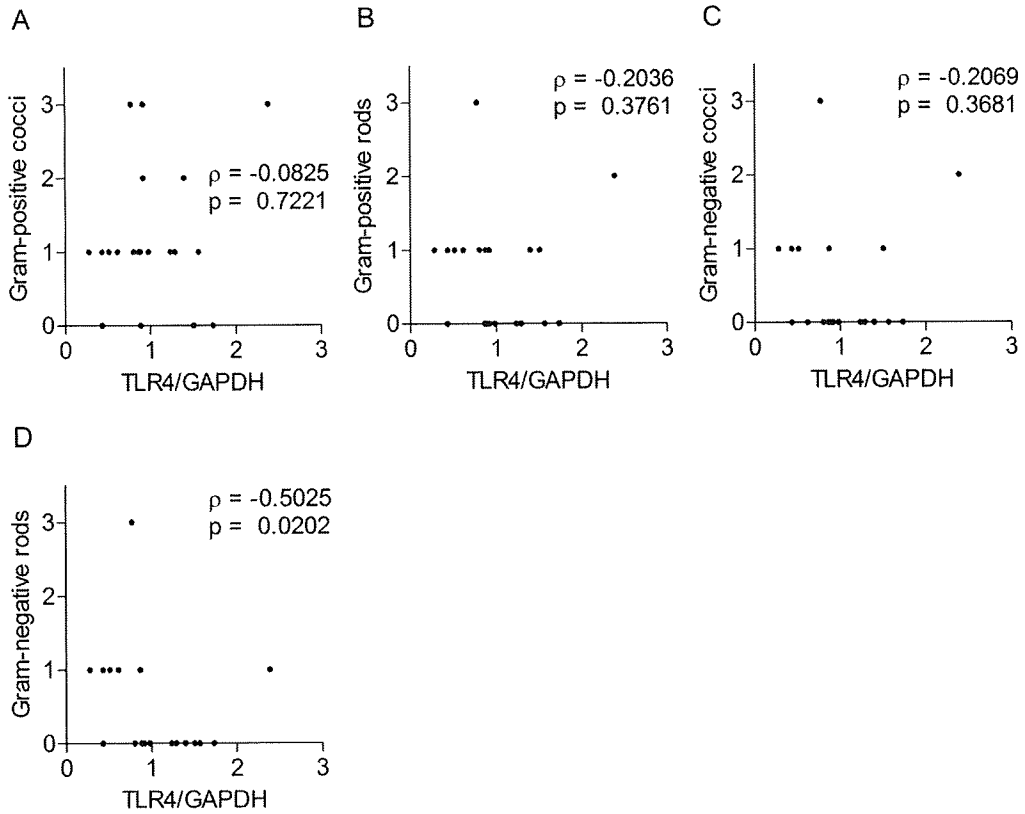
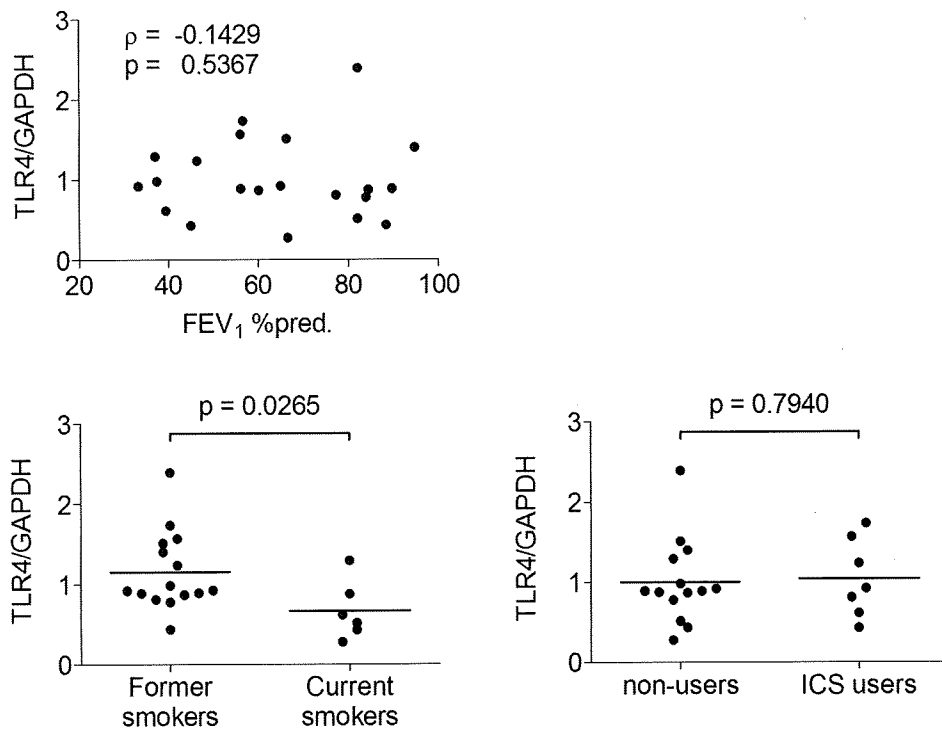


図 4. 喀痰細胞 TLR4 発現と患者背景の関係について



考案

TLR4 がグラム陰性菌の菌体成分である LPS を認識することにより、NF- κ B 経路などの細胞内シグナルが活性化され、炎症反応が惹起される。動物モデルにおいて、TLR4 knockout mouse では *H. influenza* や *K. pneumoniae* といったグラム陰性桿菌の排除が遅延することが知られている⁷⁻¹⁰。今回我々は気道炎症細胞における TLR4 発現が気道におけるグラム陰性桿菌の菌量と負の相関を示し、TLR4 発現低下が増悪頻度の増加に関係することを示した。COPD 患者の気道における TLR4 の発現低下がグラム陰性菌の気道からの排除の遅延、定着に関与し、この結果、急性増悪の頻度が増加した可能性が示唆された。

TLR4 発現に影響を与える因子についていくつかの検討が行われている。MacRedmond らは現喫煙者において過去喫煙者よりも鼻腔上皮細胞の TLR4 発現が低下していたと報告している¹¹。これに対して、Droemann らは誘発痰の TLR4 発現は非喫煙者、喫煙者、COPD 患者で変わらなかったと報告している¹²。我々の今回の検討では、喀痰中炎症細胞における TLR4 発現は現喫煙者において過去喫煙者に比べて低下していた。ただ、喫煙の継続が増悪頻度を増加させるかについては結論が出ておらず、禁煙により TLR4 の発現が回復し、増悪頻度を低下させることができるかについては現在のところ明らかではない。

重症もしくは最重症 COPD 患者において吸入ステロイドの使用が増悪頻度を減少させることが示されている¹。In vitro の検討では、ステロイドは TLR4 の発現を低下させると報告されているが¹¹、我々の検討では吸入ステロイドの使用の有無で TLR4 の発現に変化は認めなかった。吸入ステロイドが増悪頻度を減少させる機序は、TLR4 発現を直接変化させることではないのだろう。

今回の検討では、対象が 21 人と少人数であったため、多変量解析を用いた検討が施行できな

かった。また、TLR4 遺伝子発現低下が実際の蛋白発現低下、もしくは Ligand に対する反応の低下につながっているのかを評価できていない。今後、上記の問題点の検討、また TLR4 の発現を回復する方法を明らかにし、介入を行うことにより増悪頻度が低下させられるのかについてさらに検討を行う必要がある。

結論

気道炎症細胞における TLR4 発現の低下は頻回の COPD 急性増悪と関係していた。

参考文献

- 1 National Heart, Lung, and Blood Institute and World Health Organization Workshop Report. Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD): NIH Publication No.2701. Bethesda, 2003.
- 2 Donaldson GC, Seemungal TAR, Bhowmik A, et al. The relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002;57:847-52..
- 3 Seemungal TAR, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ et al. Effect of exacerbation on quality of life in subjects with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157: 1418-22..
- 4 Halpin DMG, Miravittles M. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: The Disease and its burden to society. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:619-623.
- 5 S. Sethi and T. F. Murphy Infection in the Pathogenesis and Course of Chronic Obstructive Pulmonary Disease *N. Engl. J. Med.*, November 27, 2008; 359(22): 2355 - 2365
- 6 Patel IS, Seemungal TAR, Wilks M, et al. Relationship between bacterial colonisation and the frequency, character and severity of COPD exacerbations. *Thorax* 2002;57:759-64.
- 7 Branger J, Knapp S, Weijer S, et al. Role of Toll-like receptor 4 in gram-positive and gram-negative pneumonia in mice. *Infect Immun* 2004; 72: 788-94.
- 8 Pang B, Winn D, Johnson R, Hong W, West-Barnette S, Kock N et al. Lipooligosaccharides containing phosphorylcholine delay pulmonary clearance of nontypeable *Haemophilus influenzae*. *Infect Immun* 2008; 76: 2037-2043.
- 9 Wang X, Moser C, Louboutin JP, et al. Toll-Like Receptor 4 Mediates Innate Immune Responses to *Haemophilus influenzae* Infection in Mouse Lung *J. Immunol.*, Jan 2002; 168: 810 - 815.
- 10 Wieland C, Florquin S, Maris NA, et. al. The MyD88-Dependent, but Not the MyD88-Independent, Pathway of TLR4 Signaling Is Important in Clearing Nontypeable *Haemophilus influenzae* from the Mouse Lung *J. Immunol.*, Nov 2005; 175: 6042 - 6049.
- 11 MacRedmond RE, Greene CM, Dorscheid DR, et al. Epithelial expression of TLR4 is modulated in COPD and by steroids, salmeterol and cigarette smoke. *Respir Res* 2007;8:84..
- 12 Droemann D, Albrecht D, Gerdes J, Ulmer AJ, Branscheid D, Vollmer E et al. Human lung cancer cells express functionally active Toll-like receptor 9. *Respir Res* 2005; 6(1):1.

COPDにおける運動耐容能の予測因子に関する研究

公立陶生病院 呼吸器・アレルギー内科¹、同 中央リハビリテーション部²
谷口博之¹、松田俊明¹、木村智樹¹、近藤康博¹、片岡健介¹、多賀収¹、
小川智也²、渡邊文子²、有菌信一²

はじめに

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[1, 2]。骨粗鬆症は COPD の合併症として頻度が高く[3]、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[4]。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[4]。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考えられる。

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[5]。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が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[6-8]。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[8-10]。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相関している[11]。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[10]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たてた。

対象と方法

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 (Cybex 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伸展を行い、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 (Centaura-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、安静時動脈血酸素濃度、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、大腿四頭筋力を変数として用いた。P 値 < 0.05 を有意差水準とした。

結果

患者背景、身体計測と肺機能検査

Table 1 に結果を示した。男性 57 名、女性 4 名、平均年齢 71.7 ± 7.5 歳、喫煙暴露は 51.8 ± 31.0 pack-years、BMI は平均 20.6 ± 3.8 であった。肺機能検査 (Table 2) では 1 秒量が平均 1.03 ± 0.45 L、% 予測値が 49.1 ± 21.9% であった。肺活量は平均 2.80 ± 0.71 L、% 予測値が 87.9 ± 21.9% であった。

Table 1. Anthropometric and clinical characteristics

Male/Female gender, no	55/4
Age, yr	71.7 ± 7.5
Pack-years of smoking	51.8 ± 31.0
Height, cm	160.7 ± 6.8
Weight, kg	53.4 ± 10.7
BMI, kg/m ²	20.6 ± 3.8
Staging I/II/III/IV, no	8/17/21/13

Values are expressed as mean ± SD unless otherwise indicated.

Table 2. Resting Lung Function and Blood Gas Analysis

	mean ± SD
FEV ₁ , L (%predicted)	1.03 ± 0.45 (49.1 ± 21.9)
VC, L (%predicted)	2.80 ± 0.71 (87.9 ± 21.9)
FEV ₁ /FVC, %	39.3 ± 12.9

四肢筋力および呼吸筋力測定

筋力測定の結果は Table 3 に示した。大腿四頭筋力は平均 87.2 ± 28.0 Nm、% 予測値平均は 80.0 ± 22.5%、握力は平均 30.3 ± 8.0 kg、% 予測値は平均 94.7 ± 24.6% であった。呼吸筋力 P_Imax は平均 106.7 ± 35.6 cmH₂O、% 予測値は平均 105.8 ± 33.6%、P_Emax は平均 189.9 mH₂O、% 予測値は平均 99.9 ± 28.7% であった。

運動耐容能検査

バイシクルエルゴメーター検査と6分間歩行検査の結果をTable 4に示した。

最大酸素摂取量(Peak $\dot{V}O_2$)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

結果をTable 3に示した。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%)を認めた。骨密度とpeak $\dot{V}O_2$ 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は、腰椎($r=0.40$, $p=0.0017$)にくらべて大腿骨頸部($r=0.56$, $p<0.0001$)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(Table 5)。年齢、喫煙への暴露(Pack-Year)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 $\dot{V}O_2$ 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 (Table 6)。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。

Table3. Respiratory, Peripheral Muscle Force and Bone Mineral Density

	mean \pm SD
PImax, cmH ₂ O	106.7 \pm 35.6
%PImax	105.8 \pm 33.6
PEmax, cmH ₂ O	189.8 \pm 58.4
%PEmax	99.9 \pm 28.7
HF, kg	30.3 \pm 8.0
HF, % predicted	94.7 \pm 24.6
QF, Nm	87.2 \pm 28.0
QF, %predicted	80.0 \pm 22.5
Lumber supine BMD, g/m ²	0.90 \pm 0.20
Lumber YC, %	80.7 \pm 17.9
Femoral neck BMD, g/m ²	0.69 \pm 0.15
Femoral neck YC, %	69.8 \pm 14.3

HF=Hand grip force, QF=Quadriceps force, Nm=newton-meter
BMD=Bone mineral density, YC= young comparison: BMD to young adult mean ratio

Table4. Variables at Maximal Cycle Ergometer Test and 6-Min Walking Test

Ergometer	mean \pm SD
Work load peak, w	55.6 \pm 21.6
peak $\dot{V}O_2$, mL/min (% predicted)	706.6 \pm 256.6 (55.0 \pm 14.1)
6-Min Walking Test	
6MWD, m	483.1 \pm 112.3

Table5. Relationship between exercise performance and variables

	peak $\dot{V}O_2$, L/min		6MWD, m	
	r	p-value	r	p-value
Weight, kg	0.73	<0.0001	0.58	<0.0001
VC, L	0.56	<0.0001	0.61	<0.0001
FEV ₁ , L	0.57	<0.0001	0.58	<0.0001
F-BMD	0.64	<0.0001	0.56	<0.0001
L-BMD	0.42	0.0007	0.40	0.0017
HF, N	0.61	<0.0001	0.58	<0.0001
QF, Nm	0.65	<0.0001	0.66	<0.0001
PImax, cmH ₂ O	0.51	<0.0001	0.45	0.0002
PEmax, cmH ₂ O	0.50	<0.0001	0.46	0.0003

F-BMD=Femoral neck BMD, L-BMD=Lumber spine BMD

Table6. Result of stepwise multiple regression analysis for 6MWD and peak $\dot{V}O_2$

	peak $\dot{V}O_2$		6MWD	
	r	p-value	r	p-value
Weight, kg	0.33	0.015	NS	NS
FEV ₁ , L	0.31	0.021	0.58	0.001
QF, Nm	0.35	0.009	0.53	<0.001
F-BMD, g/m ²	0.30	0.024	0.26	0.037

r, partial r from multiple regression analysis
Total variance explained in these models was 69% for peak $\dot{V}O_2$ and 59% for 6MWD.

peak $\dot{V}O_2$ 、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 $\dot{V}O_2$ 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 (Table 6)。

考案

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 [12]、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 [13]。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 [5]。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 [14]、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 [10]。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 [15]。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 [5, 16]、気流制限と運動耐容能は相関している [17-19]。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 [20]。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 [10]。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 [21-23]。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 [24]。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 [25]。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 [17-19] 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 [5, 26]。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[10, 27]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[28]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[29]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。

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。

参考文献

1. Fabbri, L.M., et al., Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur Respir J*, 2008. 31: 204-12.

2. Gerhardsson de Verdier, M., The big three concept: a way to tackle the health care crisis? *Proc Am Thorac Soc*, 2008. 5: 800-5.
3. Sin, D.D., et al., Mortality in COPD: Role of comorbidities. *Eur Respir J*, 2006. 28: 1245-57.
4. Ionescu, A.A. and E. Schoon, Osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J Suppl*, 2003. 46: 64s-75s.
5. Oga, T., et al., Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease: role of exercise capacity and health status. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003. 167: 544-9.
6. O'Donnell, D.E., et al., Mechanisms of activity-related dyspnea in pulmonary diseases. *Respir Physiol Neurobiol*, 2009. 167: 116-32.
7. Laveneziana, P., C.M. Parker, and D.E. O'Donnell, Ventilatory constraints and dyspnea during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Appl Physiol Nutr Metab*, 2007. 32: 1225-38.
8. Kim, H.C., M. Mofarrahi, and S.N. Hussain, Skeletal muscle dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2008. 3: 637-58.
9. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. A statement of the American Thoracic Society and European Respiratory Society. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999. 159: S1-40.
10. Gosselink, R., T. Troosters, and M. Decramer, Peripheral muscle weakness contributes to exercise limitation in COPD. *Am J Respir Crit Care Med*, 1996. 153: 976-80.
11. Pitta, F., et al., Characteristics of physical activities in daily life in chronic obstructive

- pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005. 171: 972-7.
12. Nishimura, Y., et al., Relationship between changes of bone mineral content and twelve-minute walking distance in men with chronic obstructive pulmonary disease: a longitudinal study. *Intern Med*, 1997. 36: 450-3.
 13. Nishimura, Y., et al., [Bone mineral loss in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi*, 1993. 31: 1548-52.
 14. Bernard, S., et al., Peripheral muscle weakness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 1998. 158: 629-34.
 15. Swallow, E.B., et al., Quadriceps strength predicts mortality in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 2007. 62: 115-20.
 16. Hansen, E.F., et al., Reversible and irreversible airflow obstruction as predictor of overall mortality in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999. 159: 1267-71.
 17. Carlson, D.J., A.L. Ries, and R.M. Kaplan, Prediction of maximum exercise tolerance in patients with COPD. *Chest*, 1991. 100: 307-11.
 18. LoRusso, T.J., et al., Prediction of maximal exercise capacity in obstructive and restrictive pulmonary disease. *Chest*, 1993. 104: 1748-54.
 19. Matthews, J.I., B.A. Bush, and F.W. Ewald, Exercise responses during incremental and high intensity and low intensity steady state exercise in patients with obstructive lung disease and normal control subjects. *Chest*, 1989. 96: 11-7.
 20. Strain, D.S., et al., Effect of steroid therapy on exercise performance in patients with irreversible chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*, 1985. 88: 718-21.
 21. Mungall, I.P. and R. Hainsworth, Assessment of respiratory function in patients with chronic obstructive airways disease. *Thorax*, 1979. 34: 254-8.
 22. Swinburn, C.R., J.M. Wakefield, and P.W. Jones, Performance, ventilation, and oxygen consumption in three different types of exercise test in patients with chronic obstructive lung disease. *Thorax*, 1985. 40: 581-6.
 23. O'Reilly, J.F., et al., The use of the 12 minute walking test in assessing the effect of oral steroid therapy in patients with chronic airways obstruction. *Br J Dis Chest*, 1982. 76: 374-82.
 24. Casaburi, R., et al., Reductions in exercise lactic acidosis and ventilation as a result of exercise training in patients with obstructive lung disease. *Am Rev Respir Dis*, 1991. 143: 9-18.
 25. Oga, T., et al., The effects of oxitropium bromide on exercise performance in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. A comparison of three different exercise tests. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000. 161: 1897-901.
 26. Wilson, D.O., 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.
 27. Wijkstra, P.J., et al., Relation of lung function, maximal inspiratory pressure, dyspnoea, and

- quality of life with exercise capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 1994. 49. 468-72.
28. Johnell, O., et al., Bone mineral density in patients with chronic obstructive pulmonary disease treated with budesonide Turbuhaler. *Eur Respir J*, 2002. 19: 1058-63.
29. Scanlon, P.D., et al., Loss of bone density with inhaled triamcinolone in Lung Health Study II. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004. 170: 1302-9.

慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者における 全身性炎症と骨代謝マーカー

奈良県立医科大学内科学第二講座

吉川雅則 山本佳史 友田恒一 山内基雄 藤田幸男 濱田 薫 木村 弘

はじめに

骨粗鬆症は低骨量と骨組織の微細構造の破綻により生じる病態であり、骨の脆弱性亢進と骨折危険率増大に結びつく疾患と定義されている。骨粗鬆症は腰背部痛による ADL の低下や骨折による長期臥床などによって、高齢者の QOL を低下させる重大な要因となる。COPD 患者においても高率な骨粗鬆症の合併^{1) 2)}や高頻度な椎体骨折³⁾が報告されている。tumor necrosis factor- α (TNF- α) や interleukin-6 (IL-6) などの炎症性サイトカインは骨におけるコラーゲン産生を抑制し、骨吸収を促進することから、COPD でみられる全身性炎症が骨粗鬆症を惹起することが想定される。

近年、鋭敏で特異性の高い骨代謝マーカーが開発されている。骨代謝マーカーは主として骨質を反映し、骨密度とは独立した骨折の危険因子となることが知られている⁴⁾。

本研究では COPD 患者の骨代謝の特徴を明らかにし、発症メカニズムとしての全身性炎症の関与を検討した。さらに、骨代謝マーカーと栄養障害や呼吸機能および胸部 CT で評価した気腫化との関連を解析した。

対象と方法

対象は外来通院中の男性 COPD 患者 41 例で、年齢をマッチさせた健常対照群 10 例と比較検討した。

両群において呼吸機能および栄養状態を評価し、患者群における気腫化の程度は HRCT を用いて Goddard の分類により視覚的に評価した。全身性炎症の指標としては、血清 TNF- α 、IL-6

を測定した。骨代謝マーカーでは、骨形成マーカーである低カルボキシル化オステオカルシン (ucOC) および骨吸収マーカーである酒石酸抵抗性酸フォスファターゼ 5b 分画 (TRAP-5b) の血清中濃度を測定した。

結果

1) 患者背景

患者群の平均年齢は 72.8 歳と健常対照群と有意差を認めなかったが、body mass index (BMI) は 18.5kg/m² と健常対照群よりも有意に低値であった。

表1 対象

	健常対照群 (n = 10)	COPD (n = 41)
年齢, 才	71 ± 7	72 ± 8
性別, 男性/女性	10/0	41/0
BMI, kg/m ²	22.3 ± 1.9	18.5 ± 2.6*
%FEV ₁ , %	93.0 ± 3.9	50.7 ± 24.2*
Stage (GOLD), n		
I		8
II		9
III		16
IV		8

mean ± SD. *p < 0.001 vs. 健常対照群

患者群の対標準 1 秒量 (%FEV₁) は平均 50.7 ± 24.2%、GOLD の重症度分類ではステージ I : 8 例、ステージ II : 9 例、ステージ III : 16 例、ステージ IV : 8 例であった (表 1)。

2) 骨代謝マーカーと BMI

血清 ucOC および血清 TRAP-5b とともに COPD 患者では高値を示し、体重減少群では正常群よりも高値を認めた (図 1)。