

図 1. EP2 受容体作動薬のエラスターゼ誘起肺気腫に対する影響。A. 平均肺胞血管床, B. 平均肺胞壁間距離。データは means ± SEM (各群 n = 7)。

群では、エラスターゼ + 生食群に比べて平均肺胞壁間距離 (Lm) には変化はなかったが、平均肺胞血管床容積が有意に改善していた。エラスターゼ + 生食群では皮下脂肪重量および皮下脂肪組織中の脂肪新生の指標である CEBP α (CCAAT/enhancer-binding proteins α) mRNA 発現量が減少していたが、ONO-AE1-259 の投与により有意に改善した (図 2)。さらにエラスターゼ + 生食群では皮下脂肪組織中の平均血管密度および VEGF

量が減少したが、ONO-AE1-259 の投与により有意に改善した (図 3)。一方、内臓脂肪重量や腓腹筋重量については生食対照群とエラスターゼ + 生食群の間に有意差がみられなかった。また摂餌量と運動量についても有意差はみられなかった。

考 察

以上の研究成績から、血管新生を促進する EP2 受容体作動薬の全身性投与は、エラスターゼで破

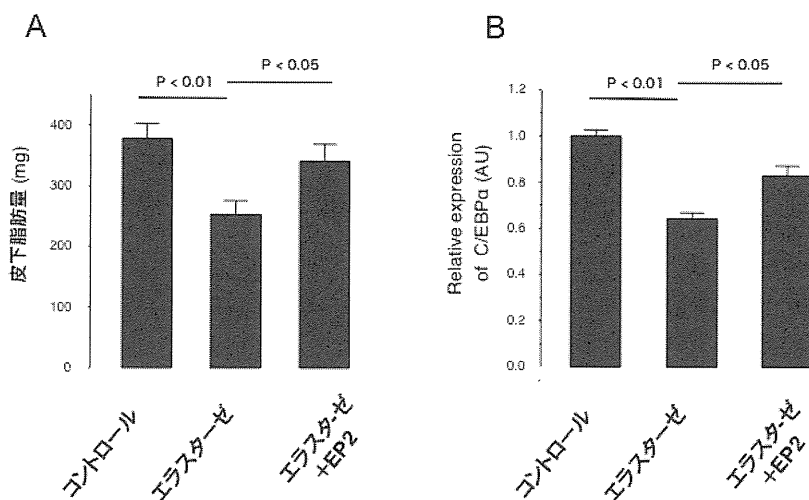


図 2. EP2 受容体作動薬のエラスターゼ誘起肺気腫マウスにおける皮下脂肪重量 (A: means ± SEM, 各群 n = 6) と皮下脂肪組織中の C/EBP α mRNA 発現量 (B: means ± SEM, 各群 n = 4) に対する影響。

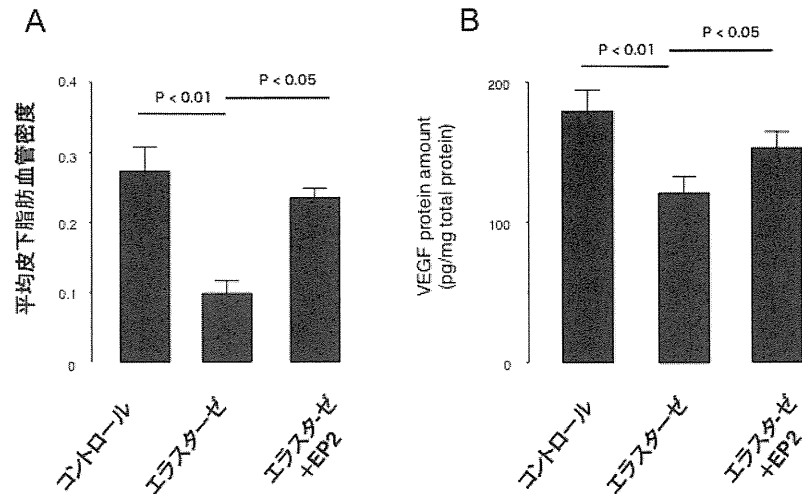


図 3. EP2 受容体作動薬のエラスターゼ誘起肺気腫マウスにおける皮下脂肪組織の血管密度(A: データは means \pm SEM, 各群 n = 4)と VEGF 量(B: データは means \pm SEM, 各群 n = 4)。

壊された肺血管床を再生するだけでなく、皮下脂肪の血管新生を刺激して脂肪細胞の増殖を促進し、肺気腫に伴うやせ症状を改善すると考えられた。進行した COPD 患者にみられるやせ症状は重要な予後および QOL の規定因子であるが、栄養補助療法以外の治療法は開発されていない⁵⁾。一方、COPD 患者にみられる皮下脂肪量の減少は栄養摂取量の減少以外の機序も存在する事が示唆されている⁶⁾。本研究では、エラスターゼ誘起肺気腫マウスにおいて、血管新生を刺激する EP2 受容体作動薬の投与が減少した皮下脂肪量を回復させることが明らかにされたが、同時に皮下脂肪量の減少に伴う耐糖能異常などの代謝異常についても改善効果があるかについて現在、検討を続けている。

EP2 受容体作動薬の全身性投与は、エラスターゼにより破壊された肺胞を再生することはできなかったが、肺胞壁の血管新生を誘導することができた。したがって将来の治療薬候補として考えた場合、EP2 受容体作動薬には COPD 患者に対する肺弾性収縮力の改善効果は期待できないが、肺拡散能を増加させる可能性があるものと思われる。

結 論

血管新生を促進する EP2 受容体作動薬の全身性投与は、エラスターゼ誘起肺気腫マウスにおける気腫化肺組織の血管再生と皮下脂肪の新生を誘導した。EP2 受容体作動薬はやせた COPD 患者に対する新しい治療法となりうる可能性が示された。

謝 辞

動物実験を補助していただいた杉村好美氏と篠昌幸氏に感謝します。

参考文献

1. Liebow AA: Pulmonary emphysema with special reference to vascular changes. *Am Rev Respir Dis* 1959; 80: 67-93
2. Kasahara Y, Tuder RM, Taraseviciene-Stewart L, Le Cras TD, Abman S, Hirth PK, Waltenberger J, Voelkel NF: Inhibition of VEGF receptors causes lung cell apoptosis and emphysema. *J Clin Invest* 2000; 106: 1311-1319
3. Chandra D, Sciruba FC, Gladwin MT: Endothelial chronic destructive pulmonary disease (E-CDPD): is endothelial apoptosis a subphenotype or prequel to COPD? *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 153-

155

4. Tsuji T, Houghton AM, Leme AS, Shapiro SD : Cigarette smoke exposure leads to adipose tissue inflammation with MMP-12-mediated inhibition of angiogenesis and fat wasting in mice. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009 ; 179 : A5882
5. Ferreira IM, Brooks D, Lacasse Y, Goldstein RS, White J : Nutritional supplementation for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 ; 18 : CD000998
6. Chen H, Hansen MJ, Jones JE, Vlahos R, Bozinovski S, Anderson GP, Morris MJ : Cigarette smoke exposure reprograms the hypothalamic neuropeptide Y axis to promote weight loss. *Am J Respir Crit Care Med* 2006 ; 173 : 1248-1254

わが国の COPD 患者を対象とした BODE index の妥当性

吉川 雅則, 友田 恒一, 山本 佳史, 藤田 幸男

山内 基雄, 児山 紀子, 木村 弘

奈良県立医科大学内科学第二講座

はじめに

慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 患者の予後因子として気流制限の重症度や労作時呼吸困難の程度, 運動耐容能, 栄養状態などの関与が報告されてきた。Celli ら¹⁾は, 栄養状態の指標である body mass index (BMI) に加えて呼吸機能, 労作時呼吸困難, 運動能を加えた, 多角的な予後因子として BODE index を提唱した (表 1)。BODE index は B: BMI, O: 対標準 1 秒量 (% FEV₁), D: MMRC スケール, E: 6 分間歩行距離のそれぞれをスコア化して評価する指標であり, % FEV₁ 単独よりも優れた予後予測因子となることが明らかにされた¹⁾。しかし, わが国の COPD 患者を対象とした BODE index の有用性は確立されていない。特に, わが国では体重減少の頻度が欧米と比較して明らかに高率であり²⁾, BMI のカットオフ値やスコアリングの妥当性を検討する必要がある。除脂肪体重 (fat-free mass: FFM) は筋蛋白量の指標であり, 呼吸筋力や運動耐容能の重要な規定因子となっている。近年では, 体重よりも重要な予後因子として注目されている^{3,4)}。

表 1. BODE index

項目	BODE index のスコア			
	0	1	2	3
% FEV ₁ (%)	≥65	50-64	36-49	≤35
6 分間歩行距離 (m)	≥350	250-349	150-249	≤149
MMRC スケール	0-1	2	3	4
Body mass index (kg/m ²)	>21	≤21		

層別化	Quartile	1: 0-2
	Quartile	2: 3-4
	Quartile	3: 5-6
	Quartile	4: 7-10

本研究では BODE index が, わが国の COPD 患者においても, 欧米と同様に予後予測因子として有用であるか否かを検討する。特に, BMI のカットオフ値が 21kg/m² であることやスコアリングの妥当性に注目して解析を行う。さらに, 体重のみならず FFM の評価を加えることによって, 新たな多角的予後指標の開発を試みる。

対象と方法

- 1) 研究デザイン: 多施設共同前向きコホート研究
- 2) 対象: 当科あるいは当科関連病院および西日本 COPD 臨床研究推進機構: CRP-LoW (代表世話人: 京都大学三嶋理晃教授) の参加施設において通院中の COPD 患者を対象とする。
- 3) 対象者の適格基準と除外基準

①適格基準

GOLD のガイドラインに基づいて診断された COPD 患者で, 患者自身によって文書により同意が得られた者。

②除外基準

感染兆候や重篤な心疾患, 肝疾患, 腎疾患, 代謝性疾患を合併している者は除外する。

- 4) 患者登録と経過観察

当該施設において登録時諸評価 (表 2) を行い, 登録後 3 年間の経過観察を行う。登録目標症例数は 600 例とし, 登録期間は平成 24 年 9 月 30 日までとする。

除脂肪体重の指標である上腕筋囲 (AMC) は, 簡易アディポメーターを用いて上腕三頭筋部皮下脂肪厚 (TSF) を測定して算出する。AMC, TSF は標準値⁵⁾に対する比率で表す。

表 2. 登録時評価項目

- 年齢・性別
- 身体計測 (身長・体重・BMI)
- 体成分分析
 - 上腕筋囲 (AMC) : 簡易型アディポメーター
 - fat-free mass index (FFMI) :
dual energy X-ray absorptiometry (DXA)
- 労作時呼吸困難 (MMRC スケール: 0~4)
- 呼吸機能 (スパイロメトリー)
- 6 分間歩行試験
- 依存症の有無
 - 循環器疾患 (高血圧・虚血性心疾患・脳血管障害)
 - 代謝性疾患 (糖尿病・脂質異常症)
 - その他
- 在宅酸素療法の有無
- 薬物治療

測定可能な施設においては dual energy X-ray absorptiometry (DXA) により fat-free mass (FFM) を測定し、身長 (m) の 2 乗で除した FFMI で評価する。体重・BMI, 体成分分析 (除脂肪体重), 労作時呼吸困難, 呼吸機能の評価は 1 年毎に実施する。また、経過観察中における増悪回数や死亡した場合は死因を記録する。

5) データ解析

予後解析: BMI のカットオフ値やスコアリングを変更し、オリジナル BODE index と比較検討する。6 分間歩行距離と BMI の 2 因子に代わり、% AMC (or FFMI) を用いた解析を行う。

増悪との関連: 観察期間中の増悪回数や最初の増悪による入院までの期間と BODE index との関連を解析する。

結 果

本研究計画は平成 23 年 9 月の奈良県立医科大

学医の倫理委員会で承認された。現時点で 38 例 (男性 36 例, 女性 2 例) が当施設において登録された。年齢: 69.6 ± 8.8 歳, BMI: $20.8 \pm 3.0 \text{ kg/m}^2$, %FEV₁: $57.0 \pm 21.9\%$, BODE index では, Quartile 1: 19 例 (50%), Quartile 2: 12 例 (32%), Quartile 3: 2 例 (5%), Quartile 4: 5 例 (13%) であった。体成分では %AMC: $97.0 \pm 10.4\%$, %TSF: $76.0 \pm 28.0\%$ であった。

関連各施設においても倫理委員会の承認を得た後に登録を開始する予定である。

参考文献

1. Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al: The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 350: 1005-1012, 2004
2. 吉川雅則, 山内基雄, 山本佳史, 他: 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. 厚生労働省呼吸不全調査研究班平成 20 年度研究報告書: pp247-251, 2009
3. Slinde F, Gronberg A, Engstrom CP, et al: Body composition by bioelectrical impedance predicts mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Respir Med* 99: 1004-1009, 2005
4. Vestbo J, Prescott E, Almdal T, et al: Body mass, fat-free body mass, and prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease from a random population sample. Findings from the Copenhagen City Heart Study. *Am J Respir Crit Care Med* 173: 79-83, 2006
5. 日本栄養アセスメント研究会. 身体計測基準値検討委員会: 日本人の新身体計測基準 (JARD 2001). 栄養評価と治療, 19 (suppl). メディカルレビュー社, 東京, 2002

COPDにおける身体活動量と栄養状態・肺機能・ 6分間歩行試験との比較に関する研究

○中山 雅之^{1,3}, 坂東 政司¹, 関根 利江²

菊池 貴明⁴, 伊東 紘一³, 杉山幸比古¹

自治医科大学呼吸器内科¹, 同リハビリテーションセンター²

常陸大宮済生会病院内科³, 同リハビリテーション科⁴

はじめに

身体活動とは、日常生活でエネルギーを消費している全ての動きと定義され、健康の保持増進の基礎であり、肥満、糖尿病、心疾患など様々な疾病の研究で、身体活動量や運動強度が高い者が、低い者に比して罹患率やそれに伴う死亡率が低いことが示されている。

近年、加速度付き歩数計が開発され、ライフコーダGS（株式会社スズケン社製）は鉛直方向の加速度を32Hzで探知することで、運動の頻度と大きさに応じて4秒毎に歩数ならびに消費カロリーを評価すると同時に、運動強度を10段階（1～10METs）に分類することができる。歩数、歩行距離、活動時間のみならず、運動量（運動の強さから換算したカロリー消費量）、総消費量（＝基礎代謝量＋運動量＋微小運動量）、エクササイズ（Ex）〔運動強度（4～9）のMETs換算値に、それぞれの運動の実施時間（時）をかけて積算した値〕を測定することができる。大きさは通常の万歩計とほぼ同じで、被験者への負担も少ない。

厚生労働省は生活習慣病の予防のために日常生活に運動を取り入れる目安とするために「健康づくりのための運動指針2006」を策定した。週に23Ex以上の活発な身体活動（運動・生活活動）を行うことで、生活習慣病のリスクが軽減できると報告されている。

慢性閉塞性肺疾患（chronic obstructive pulmonary disease: COPD）はair trappingによる動的肺過膨張とともに呼吸筋疲労により体動時呼吸困難が早

期から認められ、活動性を低下させ徐々に廃用を招く。これを阻止するには、早期から身体活動量を測定し、呼吸困難をコントロールしながら身体を動かし、日常活動性を高める必要がある。近年、COPDにおける身体活動量測定が注目され、以下の報告がある。

COPDの身体活動量は健常人と比較して低下している¹⁾。

COPDのstage II（中等症）では歩数、中等度以上の運動強度での活動時間が低下している²⁾。

COPDにおける身体活動量は、予後予測因子として有用である³⁾。

今回、COPDにおける身体活動量を測定し、栄養状態・肺機能・6分間歩行試験（Six-Minute Walk Test: 6MWT）との比較検討を行った。

対象と方法

対 象：

外来通院中の安定したCOPD患者で、加速度付き歩数計（ライフコーダGS）による身体活動量が測定可能であった30症例。

方 法：

ライフコーダGSを1ヶ月間装着して身体活動量（総消費量、運動量、エクササイズ、歩数、歩行距離、活動時間）を測定した。また、COPDにおける臨床的指標となる栄養状態（BMI、血清アルブミン値、血清プレアルブミン値、血清レチノール蛋白値、血清トランスフェリン値）、肺機能検査（%FEV₁）、MRC scale、6MWT（歩行距離、SpO₂、心拍数、修正Borgスケール〔呼吸困難、

下肢疲労])を同時期に測定し、身体活動との比較検討を行った。

結果

30症例の背景は、年齢 72.1 ± 9.5 歳、男性 29 例/女性 1 例、BMI 21.8 ± 3.2 、% FEV₁ $54.8 \pm 23.3\%$ 、GOLD stage I 5 例/II 11 例/III 7 例/IV 7 例であった。

GOLD stage 別の患者背景、MRC scale、肺機能、栄養状態を Table 1 に示す。% FEV₁ 以外に stage 間で有意差を認めなかった項目はなかった。その中で MRC scale、プレアルブミン値は、stage が進むにつれて、数値が悪化する傾向を認めた。

GOLD stage 別の 6MWT 結果を Table 2 に示す。Table 1 と同様に stage 間で有意差を認めた項目

はなかった。その中で歩行距離、最低 SpO₂ は、stage が進むにつれて、数値が悪化する傾向を認めた。

GOLD stage 別の身体活動量を Table 3 に示す。stage III は stage II と比較して、身体活動量の総消費量、運動量、歩数、歩行距離が有意に低下していたが、他の stage 間では差を認めなかった。活動時間、エクササイズは、stage 間に差を認めなかったが、stage が進むにつれて、数値が低下する傾向を認めた。

GOLD stage 別の METs を Table 4 に示す。全ての METs において各 stage 間で有意差を認めなかったが、その中で 4-6METs は、stage が進むにつれて、数値が悪化する傾向を認めた。

COPD の臨床的評価項目と身体活動量を表す 6

Table 1

GOLD病期分類別の患者背景、栄養状態

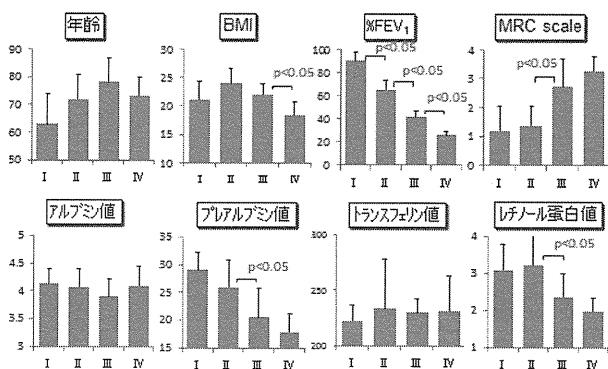


Table 2

GOLD病期分類別の6MWT結果

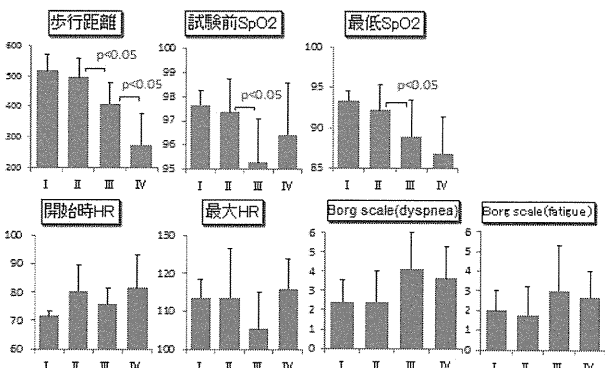


Table 3

GOLD病期分類別の身体活動量

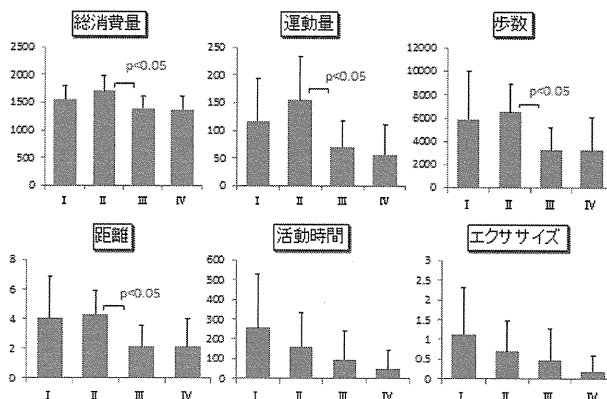
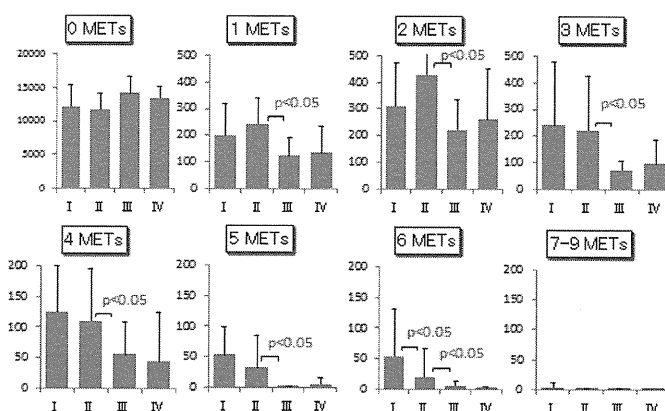


Table 4

GOLD病期分類別のMETs



項目との相関関係については、% FEV₁との間に有意な相関を認めた身体活動量は2項目のみであったが、MRC scaleは4項目、6MWT後の修正 Borg scaleにおける呼吸困難と下肢疲労はそれぞれ5項目であった。注目すべき点として、修正 Borg scaleは GOLD stage 間でばらつきが大きかったが、身体活動量とは強い相関関係を認めた。

考 察

近年、COPDの日常生活における身体活動量測定が注目され、2005年にPittaらは歩数計を用いてCOPD患者の1日の平均歩数を測定し、身体活動量が健常人と比較して低下していることを報告した¹⁾。最近は特に加速度歩数計による身体活動量測定が盛んに行われ、本邦ではライフコーダGS、アクティマーカー、海外ではActigraph、Sensewearなどが主に用いられて検討されている。COPD患者では健常人と比較して身体活動量は低下していることが多く報告されているが、通常我々が評価しているCOPDの臨床項目の中で、どの項目が身体活動量と強く相関しているのかは検討されていない。

今回著者らは、ライフコーダGSを用いて、外来通院されているCOPD患者における身体活動量を測定し、COPD評価項目との比較検討を行った。評価項目の中では、MRC scaleと6MWT後の修正 Borg scale（呼吸困難、下肢疲労）は GOLD 病期分類間で有意差を認めなかったにも関わらず、身体活動量と強い相関関係を認め、測定した6項目中4から5項目で有意差を認めた。これまでに身体活動量と修正 Borg scaleを検討した報告はほとんどなく、著者らのデータは我々が日常臨床で行っているCOPDの評価項目と身体活動量を比較するうえで貴重であると考え。Moyらは加速度歩数計を用いて測定した身体活動量の歩数と修正 Borg scaleとの相関は弱いと報告している⁴⁾が、この検討では歩数以外の身体活動量は検討されていない。修正 Borg scaleと身体活動量との関係については、今後さらなる検討が必要で

ある。

MRC scaleについては、Jehnらが加速度歩数計を用いて、COPD患者のMRC scaleと歩数時間との間に有意な相関関係があったと報告している⁵⁾。本邦では與座らが、加速度歩数計ではなく、COPD患者のADL障害を評価するために作成した日常生活活動息切れスケール（ADL-Dスケール）が、MRC scaleとの間に強い相関を認めたと報告している⁶⁾。

一方、% FEV₁が身体活動量と相関関係を認めたのは2項目のみであり、MRC scale、修正 Borg scaleほど身体活動量を反映していないと推測される。過去の報告をまとめたreviewでCOPDの病期分類と身体活動量レベルの相関は強くないと述べられており⁷⁾、著者らのデータもこれと同様の結果である。

COPDにおいて、身体活動量は予後予測因子として有用であることが報告されている³⁾。今回の検討でMRC scaleと6MWT後の修正 Borg scaleが身体活動量と強い相関を認めたことから、呼吸困難を強く認めるCOPD患者に対して呼吸リハビリテーションを継続して行い、MRC scale、修正 Borg scaleの改善が得られ、さらに身体活動量を増やすことができれば、呼吸リハビリテーションがCOPD患者の予後を改善させる可能性があると考えられる。

COPDにおける呼吸リハビリテーションで得られる効果は、呼吸困難の軽減、健康関連QOLの改善であり、さらにこれらの効果は継続すること、多職種が参加したチーム医療が包括的なプログラムを実施することで、より大きな改善が得られると示されている⁸⁾。Hernándezらは在宅で12週間下肢持久力トレーニングを行い、呼吸困難、運動耐容能が改善したと報告し⁹⁾、またTroostersらは下肢持久力・四肢体幹筋力トレーニングを中から高強度負荷で、6か月間行い、終了後1年間運動耐容能、QOL改善効果が得られたと報告している¹⁰⁾。またこれらの効果は、薬物療法の効果に上乗せすることができる¹¹⁾。

今後 COPD の身体活動量測定において、加速度歩数計を用いて測定可能な項目の中で、どの項目が最も COPD の予後を反映するのか、さらには呼吸リハビリテーションを導入することで、身体活動量が改善されるのか、さらなる検討が必要である。

結 論

今回の検討で、COPD の身体活動量と栄養状態、肺機能との相関は弱かった。一方、MRC scale と 6MWT 後の修正 Borg scale は、それぞれ GOLD 病期間では有意な差を認めなかったが、ともに身体活動量との間に強い相関関係を認めた。

参考文献

1. 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
2. Troosters T, et al: Physical inactivity in patients with COPD, a controlled multi-center pilot-study. *Respir Med.* 2010 ; 104 : 1005 - 11
3. Waschki B, et al: Physical activity is the strongest predictor of all-cause mortality in patients with COPD: a prospective cohort study. *Chest* 2011 ; 140 : 331 - 42
4. Moy ML, et al: Free-living physical activity in COPD: assessment with accelerometer and activity checklist. *J Rehabil Res Dev.* 2009 ; 46 : 277 - 86
5. Jehn M, et al: Association of daily physical activity volume and intensity with COPD severity. *Respir Med.* 2011 ; 105 : 1846 - 52
6. 與座嘉康, 他: 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 - 64.
7. Vorrink SN, et al: Level of daily physical activity in individuals with COPD compared with healthy controls. *Respir Res.* 2011 ; 12 : 33
8. Ries AL, et al: Pulmonary Rehabilitation: Joint ACCP/AACVPR Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2007 ; 131 : 4 - 42S
9. Hernández MT, et al: Results of a home-based training program for patients with COPD. *Chest.* 2000 ; 118 : 106 - 14
10. Troosters T, et al: Short- and long-term effects of outpatient rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Am J Med.* 2000 ; 109 : 207 - 12
11. Casaburi R, et al: Improvement in exercise tolerance with the combination of tiotropium and pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Chest.* 2005 ; 127 : 809 - 17

喫煙曝露ラットに対する分岐鎖アミノ酸 (BCAA) の効果

友田 恒一¹, 吉川 雅則¹, 児山 紀子¹

山本 佳史¹, 久保 薫², 木村 弘¹

奈良県立医科大学内科学第二講座¹, 同 動物実験施設²

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。

分岐鎖アミノ酸 (BCAA) は侵襲時や運動時に筋肉での需要が高まっており、COPD では血漿中の BCAA 濃度の低下が認められている⁴⁾。今回、喫煙曝露がもたらす体重減少に伴う血中および筋肉中の BCAA 濃度の変化および BCAA 補充の効果について動物実験モデルを用いて検討した。

対象と方法

①実験動物および食餌

実験動物は 10 週齢の Wistar-Kyoto (WKY/Izm) ラットを使用した。通常食は AIN93G (オリエンタル酵母社製) を使用し、AIN93G に BCAA を添加したものを BCAA 付加食として用いた。

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 日ハイライト[®] 30 本を 1 日 2 回・週 5 日 (月曜日から金曜日)、4 週間にわたり喫煙曝露を行った。

1. 通常食/非喫煙 (n = 4) 2. 通常食/喫煙 (n = 4)

3. BACC 付加食/非喫煙 (n = 4) 4. BACC 付加食/喫煙 (n = 4) の 4 群における血中および筋肉中の BACC 濃度を比較した。なお有意差検定は Mann-Whitney U test を用いて行った。

結果

1) 体重および摂食量 (表 1)

1. 通常食群, BCAA 付加食群いずれも喫煙曝露によって体重増加および摂食量は有意に抑制された。
2. BCAA 付加食によって喫煙曝露による摂食減少および体重増加の抑制には変化が認められなかった。

表 1. 体重・摂食量の比較

	非喫煙 BCAA 付加食	非喫煙 通常食	喫煙 通常食	喫煙 BCAA 付加食
体重 (g)	376.5 ±10.3	385.6 ±10.3	^a 342.4 ±12.0	^b 336.8 ±9.8
摂食量 (g/week)	15.4 ± 0.9	16.0 ± 0.5	^a 12.9 ± 0.3	^b 12.2 ±0.7

(平均 ± 標準偏差)

^a p < 0.05: 喫煙・通常食 v.s. 非喫煙・通常食

^b p < 0.05: 喫煙・BCAA 付加食 v.s. 非喫煙・BCAA 付加食

2) 筋肉重量 (図 1)

両側腓腹筋重量を比較した。

喫煙曝露によって腓腹筋重量は有意に減少した。BCAA 付加食によって、減少した筋肉重量は有意に増加した。

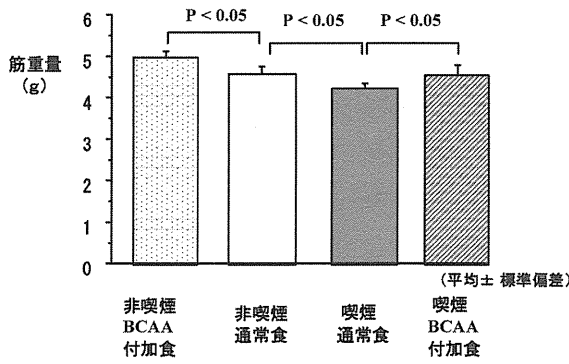


図 1. 筋重量の変化

3) 血中 BCAA 濃度 (図 2, 表 2)

1. 喫煙曝露によって血中 BCAA 濃度は減少した。特にバリン濃度が有意に減少した。
2. BCAA 付加食によって、減少した血中バリン、ロイシン、イソロイシン濃度がいずれも有意に増加した。

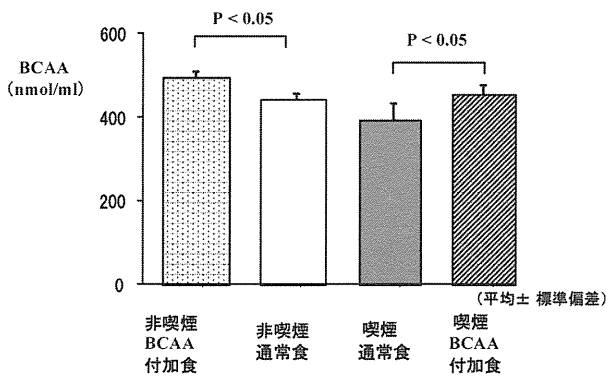


図 2. 血中 BCAA 濃度の変化

表 2. 血中バリン、ロイシン、イソロイシン濃度の変化

	非喫煙 BCAA 付加食	非喫煙 通常食	喫煙 通常食	喫煙 BCAA 付加食
VAL (nmol/ml)	^a 209.3 ± 5.0	190.9 ± 7.0	^b 166.0 ± 16.1	^c 189.1 ± 6.9
LEU (nmol/ml)	^a 166.0 ± 6.4	142.7 ± 6.6	133.4 ± 13.1	^c 155.0 ± 13.1
ILE (nmol/ml)	^a 119.9 ± 4.0	106.0 ± 2.7	92.7 ± 12.7	^c 109.7 ± 5.7

(平均 ± 標準偏差)

^a p < 0.05: 非喫煙・BCAA 付加食 v.s. 非喫煙・通常食

^b p < 0.05: 喫煙・通常食 v.s. 非喫煙・通常食

^c p < 0.05: 喫煙・BCAA 付加食 v.s. 喫煙・通常食

4) 筋肉中 BCAA 濃度 (図 3, 表 3)

1. 喫煙曝露によって筋肉中 BCAA 濃度は有意に減少した。特にバリン濃度が有意に減少した。
2. BCAA 付加食によって、減少した筋肉中 BCAA 濃度は有意に増加した。特にバリンおよびイソロイシン濃度が有意に増加した。

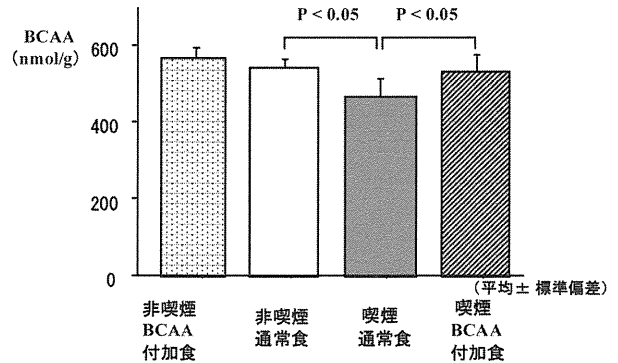


図 3. 筋肉中 BCAA 濃度の変化

表 3. 筋肉中 BCAA 濃度の変化

	非喫煙 BCAA 付加食	非喫煙 通常食	喫煙 通常食	喫煙 BCAA 付加食
VAL (nmol/g)	237.1 ± 15.5	229.8 ± 6.4	^b 191.7 ± 13.1	^c 221.7 ± 13.6
LEU (nmol/g)	191.5 ± 10.3	188.8 ± 18.1	162.1 ± 10.3	177.4 ± 22.7
ILE (nmol/g)	138.6 ± 8.2	125.7 ± 9.6	112.2 ± 8.4	^c 134.6 ± 17.9

(平均 ± 標準偏差)

^a p < 0.05: 非喫煙・BCAA 付加食 v.s. 非喫煙・通常食

^b p < 0.05: 喫煙・通常食 v.s. 非喫煙・通常食

^c p < 0.05: 喫煙・BCAA 付加食 v.s. 喫煙・通常食

考 察

BCAA には異化抑制や蛋白合成促進作用があり、浸襲下ではエネルギー源として横隔膜での利用が亢進することが知られている。我々は BCAA を 8 ~ 16 g 強化したエレンタール® (300 ~ 600 kcal/日) を COPD 患者に 12 ヶ月間投与したところ、体重、除脂肪体重、内臓蛋白の増加および呼吸筋力、握力の改善や自覚症状の軽減が認

められたことを報告した⁴⁾。一方、BCAA は運動時に骨格筋での利用が高まるため、運動療法施行時の投与が有用と考えられており、呼吸リハビリテーションと BCAA の含有率が高いヘパス[®]との併用がリハビリ後の栄養状態の維持に有用であるとの報告がある⁵⁾。

今回の実験結果から喫煙曝露によっても、栄養障害を伴う COPD 患者と同様に体重および筋肉重量の減少および血中 BCAA 濃度の低下が認められた。BCAA 補充によって筋肉重量の増加ならびに血中および筋肉中 BCAA 濃度の増加が認められた。これらの結果から BCAA が COPD の併存症である骨格筋機能障害を軽減する可能性が考えられた。

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 : 1435-1438
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 : 371-375
3. Coxson HO, Chan IH, Mayo JR, et al : Early emphysema in patients with anorexia nervosa. *Am J Respir Crit Care Med* 2004 ; 170 : 748-752
4. 吉川雅則 : 全身性疾患としての COPD における栄養評価・対策の臨床的意義. *呼吸*, 2003 ; 23 : 67-78
5. Kubo H, Honda N, Tsuji F, et al : Effects of dietary supplements on the Fischer ratio before and after pulmonary rehabilitation. *Asia Pac J Clin Nutr* 2006 ; 15 : 551-555

肺機能と prediabetes との関連に関する研究

山根 高, 塩田 直樹, 大西 広志, 窪田 哲也, 横山 彰仁

高知大学医学部血液・呼吸器内科

はじめに

Prediabetes は正常耐糖能と糖尿病の中間に位置し¹⁾, 糖尿病や心血管疾患, 微小血管疾患発症の危険因子であり^{2,3)}, メタボリックシンドロームの中心的役割を占めている重要な病態である。

慢性閉塞性肺疾患 (COPD) は全身性の疾患であり, 糖尿病を含めて様々な疾患の合併頻度が高いことが報告されている⁴⁻⁶⁾。

一方で, 肺機能とインスリン抵抗性や糖尿病との関連を検討した報告があるが⁶⁻⁸⁾, 多くの疫学的検討では拘束性換気障害の指標が危険因子であると報告されている。

これまで prediabetes と肺機能についての検討がなされておらず, 本研究ではその点について明らかにすることを目的とした。

対象と方法

本研究では, 1999 年から 2006 年までに NTT 西日本中国健康管理センターで健診を受診された男性 1218 名を対象とした。243 名が以下の選択基準を満たさないことより除外された。①初診時年齢が 40 歳以上 60 歳未満, ②適切に呼吸機能検査や 75g ブドウ糖負荷試験 (75g OGTT) が施行, ③呼吸機能検査が正常 (%FVC \geq 80% かつ FEV₁ \geq 70%)。縦断的研究ではさらに 75g OGTT や問診により糖尿病と prediabetes を除外した。

NTT 西日本中国健康管理センターでは併存症や喫煙歴や治療疾患などの問診に加えて, 一般的採血や呼吸機能検査, 75g OGTT が行われ, 研究のための利用に文書で同意を取得できた者の結果のみを用いた。

75g OGTT は 8 時間の空腹後施行した。75g

OGTT により, WHO 基準に応じて正常耐糖能 (NGT: normal glucose tolerance), prediabetes (IFG: Impaired fasting glucose, IGT: impaired glucose tolerance), 糖尿病 (DM: diabetes mellitus) に分類した。NGT は空腹時血糖が 110mg/dl 未満かつ 2 時間値血糖が 140mg/dl 未満。IFG は空腹時血糖が 110mg/dl 以上 126mg/dl 未満かつ 2 時間値血糖が 140mg/dl 未満。IGT は空腹時血糖が空腹時血糖が 126mg/dl 未満かつ 2 時間値血糖が 140mg/dl 以上から 200mg/dl 未満。DM は HbA1c が 6.5% 以上あるいは, 空腹時血糖が 126mg/dl 以上あるいは 2 時間値血糖が 200mg/dl 以上。

呼吸機能検査は, アメリカ胸部疾患学会の推奨に合わせて, 経験豊富な検査技師によりフローボリュームを測定し, 吸気努力と呼気努力が十分と認め, 数回行ったうちで最良値を測定結果として用いた。

横断的研究では糖尿病や prediabetes と肺機能が有意に関連しているか評価し, 縦断的研究では正常耐糖能から prediabetes の発症を観察し, 肺機能が prediabetes 発症の危険因子であるかどうか評価した。

本研究は高知大学医学部倫理委員会にて承認済みである。

統計解析には SAS (SAS Institute Inc., Cary, NC) を用いた。個々のグループ間の比較は chi-square test か one-way analysis of variance (ANOVA) を用いた。横断的研究では多変量回帰モデルは, 耐糖能異常に関連したオッズ比を推定するのに用い, 縦断的研究において, 95% の信頼区間による prediabetes 発症のリスク比はコックスハザードモデルを使って計算した。P < 0.05 を有意差とした。

結果

横断的研究での耐糖能と肺機能との検討

まず、975名の受診者を用いて、耐糖能異常と肺機能との関連について横断的研究を行った。75g OGTTの結果により、641名のNGT、86名のIFG、152名のIGT、96名のDMに分けられた。年齢 (p for trend: < 0.001), BMI (p for trend = < 0.001), 収縮期血圧 (p for trend = 0.001), 喫煙指数 (p for trend = 0.01), 総コレステロール (p for trend = < 0.001), 肺機能検査値はグループ間で有意差を認めた。特に%FVCはIGTとDM群ではNGT群に比べて有意に低かったが、IFGでは有

意差を認めなかった。

肺機能と耐糖能異常について調べるために、%FVCとFEV₁%によりそれぞれ4等分の集団を作成した。年齢, BMI, 収縮期血圧, 総コレステロールはこれらの群では有意差を認めたので、これらの因子で補正して、耐糖能異常に対するオッズ比を求め、%FVCは耐糖能異常と有意に相関していたが (IGT; p for trend = 0.03, IFG or IGT; 0.02, DM; 0.003, IFG or IGT or DM; 0.001), FEV₁%は相関していなかった。%FVCでもIFGのみ相関は認めなかった (Table 1)。

縦断的研究での prediabetes 発症の検討

次に、低肺機能が prediabetes 発症の危険因子で

Table 1. Odds ratio (95% CI) of prediabetes and DM according to quartiles of %FVC or FEV₁% in the cross-sectional study

	I	II	III	IV	P for trend
IFG					
%FVC	1.0	0.70 (0.36-1.37)	1.70 (0.96-3.02)	0.71 (0.35-1.43)	0.11
ratio of FEV ₁ /FVC	1.0	0.76 (0.41-1.42)	0.85 (0.46-1.57)	0.78 (0.41-1.47)	0.82
IGT					
%FVC	1.0	1.23 (0.78-1.96)	0.67 (0.40-1.116)	0.65 (0.38-1.10)	0.03
ratio of FEV ₁ /FVC	1.0	1.34 (0.79-2.28)	1.48 (0.88-2.50)	1.57 (0.93-2.65)	0.37
IFG or IGT					
%FVC	1.0	0.60 (0.38-0.94)	0.59 (0.37-0.93)	0.64 (0.40-0.98)	0.02
ratio of FEV ₁ /FVC	1.0	1.04 (0.67-1.61)	1.15 (0.75-1.77)	1.22 (0.79-1.89)	0.80
DM					
%FVC	1.0	0.38 (0.20-0.73)	0.87 (0.50-1.50)	0.39 (0.19-0.78)	0.003
ratio of FEV ₁ /FVC	1.0	1.48 (0.80-2.76)	1.22 (0.65-2.32)	0.95 (0.48-1.87)	0.46
IFG or IGT, or DM					
%FVC	1.0	0.71 (0.48-1.05)	0.97 (0.65-1.44)	0.45 (0.29-0.69)	0.001
ratio of FEV ₁ /FVC	1.0	1.23 (0.82-1.85)	1.20 (0.80-1.81)	1.19 (0.78-1.80)	0.75

%FVC quartile; I (highest group) [≥ 104.8%], II [96.6% ≤ %FVC < 104.8%] III [87.9% ≤ %FVC < 96.6%], IV (lowest group) [80% ≤ %FVC < 85.1%]

ratio of FEV₁/FVC quartile; I (highest group) [≥ 85.1%], II [81.4% ≤ ratio of FEV₁/FVC < 85.1%], III [77.4% ≤ ratio of FEV₁/FVC < 81.4%], IV (lowest group) [70% ≤ ratio of FEV₁/FVC < 77.4%].

Adjusted for age, BMI, systolic BP, and total cholesterol.

あるかどうか縦断的研究を行った。観察期間 28.5 ± 6.1 カ月の間に 511 名から 40 名が IFG を発症し、49 名が IGT を発症した。DM 発症者はいなかった。

肺機能と prediabetes 発症を検討するために %FVC と FEV₁% によりそれぞれ 4 等分の集団を作成した。BMI, 収縮期血圧はこれらの群では有意差を認めた。prediabetes 発症に対するハザード比を補正してない素の値と年齢と BMI, 収縮期血圧で補正した値を求めた。素の値では低 %FVC は IGT と prediabetes の有意な危険因子であっ

たが (IGT; p for trend = 0.03, IFG or IGT; 0.01), IFG の有意な危険因子ではなく, 低 FEV₁% はどれについても有意な危険因子ではなかった。年齢や BMI, 収縮期血圧で補正すれば prediabetes のみ有意な独立した危険因子であったが (p for trend = 0.04), IGT では有意な危険因子ではなかった (Table 2)。

考 察

横断的研究では, %FVC が糖尿病や prediabetes

Table 2. Hazard ratio (95% CI) of development of isolated IFG and IFG according to quartiles of %FVC or FEV₁%

		I	II	III	IV	P for trend
IFG						
%FVC	Model 1	1.0	0.79 (0.34 - 1.83)	0.88 (0.40 - 1.96)	0.48 (0.18 - 1.29)	0.53
	Model 2	1.0	0.85 (0.36 - 1.97)	1.09 (0.48 - 2.49)	0.62 (0.23 - 1.68)	0.69
ratio of FEV ₁ /FVC	Model 1	1.0	0.67 (0.28 - 1.59)	0.66 (0.28 - 1.56)	0.78 (0.34 - 1.80)	0.75
	Model 2	1.0	0.70 (0.29 - 1.69)	0.64 (0.27 - 1.54)	0.85 (0.36 - 1.99)	0.75
		I	II	III	IV	P for trend
IGT						
%FVC	Model 1	1.0	0.66 (0.33 - 1.34)	0.32 (0.13 - 0.75)	0.44 (0.20 - 0.96)	0.03
	Model 2	1.0	0.69 (0.34 - 1.40)	0.37 (0.15 - 0.88)	0.51 (0.23 - 1.14)	0.11
ratio of FEV ₁ /FVC	Model 1	1.0	0.50 (0.21 - 1.18)	0.73 (0.34 - 1.55)	0.90 (0.43 - 1.87)	0.41
	Model 2	1.0	0.50 (0.21 - 1.19)	0.71 (0.33 - 1.52)	0.98 (0.47 - 2.05)	0.35
		I	II	III	IV	P for trend
IFG or IGT						
%FVC	Model 1	1.0	0.57 (0.26 - 1.08)	0.53 (0.31 - 0.94)	0.46 (0.25 - 0.84)	0.01
	Model 2	1.0	0.89 (0.34 - 2.38)	0.54 (0.29 - 1.03)	0.79 (0.65 - 0.96)	0.048
ratio of FEV ₁ /FVC	Model 1	1.0	0.85 (0.49 - 1.47)	0.70 (0.39 - 1.23)	0.58 (0.31 - 1.06)	0.30
	Model 2	1.0	0.58 (0.31 - 1.08)	0.68 (0.38 - 1.20)	0.92 (0.52 - 1.61)	0.26

%FVC quartile ; I (highest group) [≥105.6 %], II [96.9 % ≤ %FVC < 105.6 %] III [88.5 % ≤ %FVC < 96.9 %], IV (lowest group) [80% ≤ %FVC < 88.5 %]

ratio of FEV₁/FVC quartile ; I (highest group) [≥85.6%], II [81.7% ≤ ratio of FEV₁/FVC < 85.6%], III [77.6% ≤ ratio of FEV₁/FVC < 81.47%], IV (lowest group) [70% ≤ ratio of FEV₁/FVC < 77.6%].

Model 1 : crude.

Model 2 : adjusted for age, BMI, and systolic BP.

と有意に相関していたが、FEV₁%は相関していなかった。縦断的研究で肺機能の prediabetes 発症への影響を調べ、低%FVCが prediabetes 発症の独立した危険因子であったが、低FEV₁%は危険因子ではなかった。閉塞性換気障害の指標が耐糖能と有意に相関していないことは、COPDは進行すれば併存症がますます増えていくが、本研究では肺機能正常者のみを用いているからと考えられる。

IGTはIFGよりも低肺機能とより緊密に関連しているのは興味深い。IFGとIGTはともに糖尿病の危険因子であるが²⁾、IGTはIFGよりも心血管疾患発症のリスクが高いと報告されている³⁾。本研究では、低%FVCがIGTと有意に相関し、糖尿病だけではなく心血管疾患の危険因子の指標になる可能性が示唆された。

我々の結果は、肺容量がインスリン抵抗性^{7,8)}、メタボリック症候群発症⁹⁾との逆相関を明示した。今までの疫学研究と同様であった。中心性肥満は肺容量を減少させうるかもしれないが、これが原因となる可能性は低いと考えている。拘束性換気障害はメタボリックシンドロームとより密に関連しているが、以前の研究では中心性肥満は拘束性換気障害だけでなく、閉塞性換気障害とも有意に関連していることが報告されている^{9,10)}。中心性肥満の影響は不明であるが、BMI補正後も低%FVCが prediabetes 発症の有意な危険因子であったことより中心性肥満以外の可能性が原因に大きく関わっていると考えられる。

低肺機能が糖尿病境界型の高い発症率である理由は現在不明である。肺機能が正常範囲内であっても低肺機能であれば、最大酸素摂取量が有意に減少し、これにより身体活動が低下し、インスリン抵抗性と糖尿病を引き起こす。さらに低肺機能は低出生体重や胎生期の栄養とも関連し、これらが糖尿病発症とも関連している¹¹⁾。

本研究ではいくつかの問題点がある。女性受診者の数が少なく、対象者が日本人男性に限られて

いる。日本人は他の民族よりも肥満が少なく、インスリン抵抗性が小さいと言われていた。しかし近年では日本でもインスリン抵抗性が大きい人が増えている。耐糖能異常の危険性を減少させるシムバスタチンを含む薬剤の影響を本研究では全く無視することはできないが、高血圧や高脂血症、高尿酸血症の治療薬を受けている受診者の割合は、%FVCとFEV₁%の4等位でのそれぞれのグループ分けでも有意な違いはなかった。

結 論

横断的研究だけでなく、縦断的研究でも低%FVCが prediabetes 発症と相関した。これらの結果により肺容量が prediabetes 発症の重要な危険因子であることが示唆された。COPDと糖尿病との関連について論文が増えているが、prediabetesでは早期COPDと関連していないと考えられた。

謝 辞

NTT西日本中国健康管理センターのスタッフに深謝致します。

参考文献

1. Willi C, Bodenmann P, Ghali WA, et al: Active smoking and the risk of type 2 diabetes. *JAMA* 2007; 298: 2654-2664
2. Diabetes prevention program research group: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393-402
3. Qiao Q, Jousilahti P, Eriksson J, et al: Predictive properties of impaired glucose tolerance for cardiovascular risk are not explained by the development of overt diabetes during follow-up. *Diabetes Care* 2003; 26: 2910-2914
4. Manino DM, Thorn D, Swensen A, et al: Prevalence and outcome of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J* 2008; 32: 962-969
5. Iwamoto H, Yokoyama A, Kitahara Y, et al: Airflow limitation in smokers is associated with subclinical atherosclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179:

35 - 40

6. Feary J, Rodrigues LC, Smith CJ, et al: Prevalence of major comorbidities in subjects with COPD and incidence of myocardial infarction and stroke: a comprehensive analysis using data from primary care. *Thorax* 2010 ; 65 : 956 - 962
7. Lazarus R, Sparrow D, Weiss ST: Impaired ventilatory function and elevated insulin levels in nondiabetic males: the Normative Aging Study. *Eur Respir J* 1998 ; 12 : 635 - 640
8. Lazarus R, Sparrow D, Weiss ST: Baseline ventilatory function predicts the development of higher levels of fasting insulin and fasting insulin resistance index: the Normative Aging Study. *Eur Respir J* 1998 ; 12 : 641 - 645
9. Paek YJ, Jung KS, Hwang YI, et al: Association between low pulmonary function and metabolic risk factors in Korean adults: the Korean National Health and Nutrition Survey. *Metabolism* 2010 ; 59 : 1300 - 1306
10. McClean KM, Kee F, Young IS, et al: Obesity and the lung: 1. Epidemiology. *Thorax* 2008 ; 63 : 649 - 654
11. Whincup PH, Kaye SJ, Owen CG, et al: Birth weight and risk of type 2 diabetes: a systematic review. *JAMA* 2008 ; 300 : 2886 - 2897

北海道 COPD コホート研究 5 年間の追跡調査のまとめ

牧田比呂仁^{1,2}, 西村 正治¹

北海道大学大学院医学研究科呼吸器内科学分野¹, 北海道呼吸器疾患研究所²

はじめに

北海道 COPD コホート研究は、肺 CT 検査による肺気腫病変を評価し、新たな病型分類に基づいた COPD の自然歴を明らかにする目的で、2003 年より追跡調査を開始した。我々はこれまでに、本研究に登録された COPD 症例の特徴を、横断的解析し、COPD の病期をあらゆる気流閉塞の程度と、肺気腫病変の重症度が必ずしも一致せず、同程度の気流閉塞でさえ、様々な程度の肺気腫病変が存在することを報告した¹⁾。

今回、これまでにエントリーされた患者の、肺機能検査 5 年間の追跡調査結果より、1 秒量の経年変化と臨床病型の特徴を検討する。

対象と方法

臨床的に COPD と診断された 330 名から、登録時に適格性を評価し、日本呼吸器学会のガイドライン診断基準²⁾に従い診断した、適格患者 279 名を追跡調査した (図 1, 2)。

病歴, 喫煙歴, 慢性気管支炎症状の有無, 息切れ症状の程度, 服薬状況などを確認し, 半年ごとに, 気管支拡張薬吸入前後の肺機能検査を施行した。また, 1 年ごとに肺拡散能力 (Kco), 高分解能 CT 検査, 血液生化学検査, St George's Respiratory Questionnaire による QOL 調査を施行した。

COPD 増悪の有無は, 毎月往復はがきにより聴

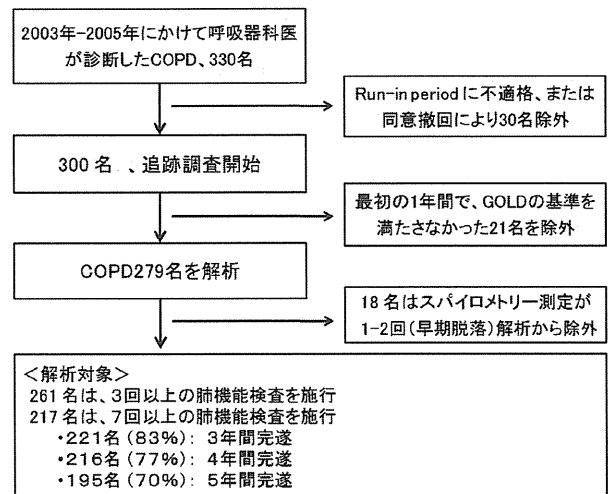


図 1. COPD 解析対象のフローチャート

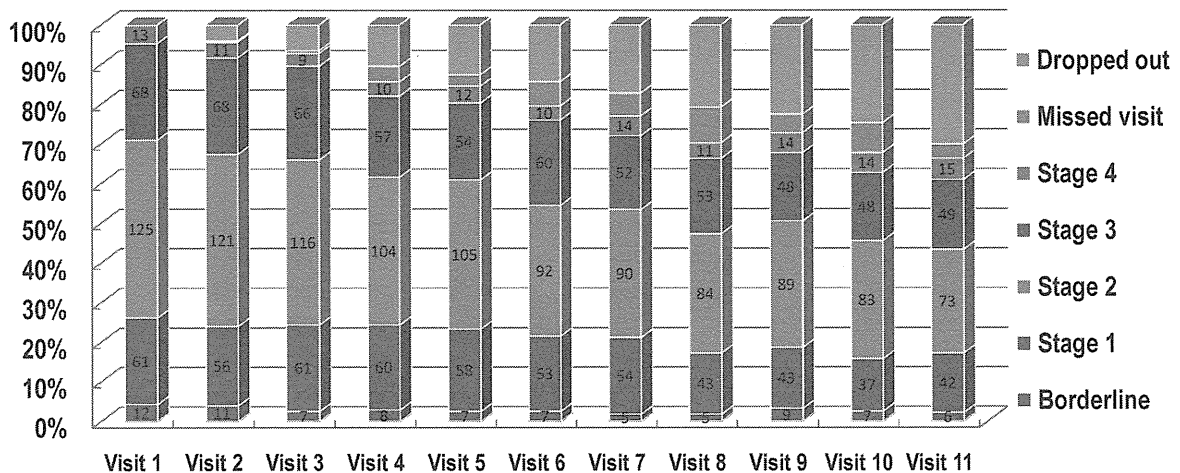


図 2. 北海道 COPD コホート研究, 追跡調査状況

取した後、増悪症状や治療状況を電話で確認、または、各医療機関の病歴より処方内容や治療内容、入院の有無を確認した。

肺機能検査は、呼吸器薬を休止後、気管支拡張薬を吸入する前後で肺機能検査を施行し³⁾、1秒量の可逆性を評価した。

1秒量の経年変化は、次の2つの方法で解析した。

① Visit1 から Visit11 までの5年間、11回の測定機会中、少なくとも7回以上のデータを取得できた COPD 症例、217名において、1秒量の測定値と測定期間のデータを直線回帰し、その傾きで、1秒量の経年変化 (ml/年) を表した。

② 早期脱落者の経年変化も含めた COPD 対象における、1秒量の経年変化を評価するため、少なくとも3回以上、肺機能検査を測定しえた261名において、Mixed effects model を用い1秒量の経年変化を解析した。

肺気腫の程度 (重症度) は、本研究が多施設による共同研究であるため、視覚的に5段階の肺気腫スコアとして評価した。

結果

COPD 症例 279 名の追跡調査期間の中央値は 1813 日であった。調査期間中に 84 名 (30%) が脱落し、34 名が死亡した。

① 直線回帰で解析した 1 秒量の経年変化

7 回以上のデータを取得できた COPD 症例、217 名、平均追跡期間 (1820 日) では、気管支拡張薬吸入前 1 秒量の経年変化は、平均 (SD) = -26 (41) ml/年、n = 215、気管支拡張薬吸入後 1 秒量では、-31 (38) ml/年、n = 217 であった。気管支拡張薬吸入前後の 1 秒量の経年変化の程度は、症例により、さまざまであり、全体として正規分布を呈した。

② Mixed effects model を用いた 1 秒量の経年変化
調査期間中少なくとも 3 回以上、肺機能検査を測定した 261 名において、Mixed effects model を用い 1 秒量の経年変化を解析したところ、気管支拡張薬吸入後 1 秒量の経年変化は -32 ± 24 (SD) であった (図 3)。

それでは、どのような COPD 症例が、急速に肺機能を失っていくのか? この自然歴の違いに寄与する因子を明らかにする目的で、図 3 に示すように、四分位を用いて経年変化の違いを 3 群に分類し、その特徴を比較検討した。

25%位未満の 1 秒量急速低下群 (Rapid decliners): -63 ± 2 (平均 \pm SE) ml/年、75%位以上の 1 秒量維持群 (Sustainers): -2 ± 1 ml/年、25%位 - 75%位の 1 秒量低下群 (Slow decliners): -31 ± 1 ml/年の 3 群に分類し、ベースラインの 1 秒量に対する低下率で表わした (図 4)。

25%位未満の 1 秒量急速低下群 (Rapid decliners): -63 ± 2 (平均 \pm SE) ml/年、75%位以上の 1 秒量維持群 (Sustainers): -2 ± 1 ml/年、25%位 - 75%位の 1 秒量低下群 (Slow decliners): -31 ± 1 ml/年の 3 群に分類し、ベースラインの 1 秒量に対する低下率で表わした (図 4)。

この経年変化の違いで分類した 3 群の臨床上的特徴を表 1、表 2 にまとめた。BMI は、1 秒量の維持群に比較し急速低下群で低値であったが、年齢、性別、喫煙歴、薬物使用状況、エントリー時の 1 秒量、1 秒量の可逆性、QOL スコア、増悪の頻度に、3 群間で有意差を認めなかった。

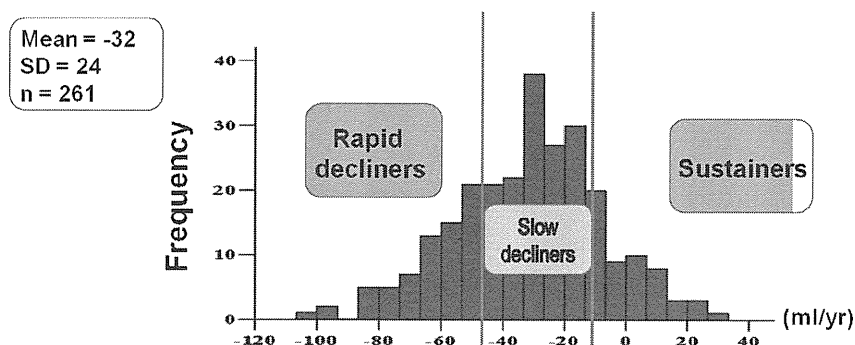


図 3. 1 秒量の経年変化 (Mixed effects model)

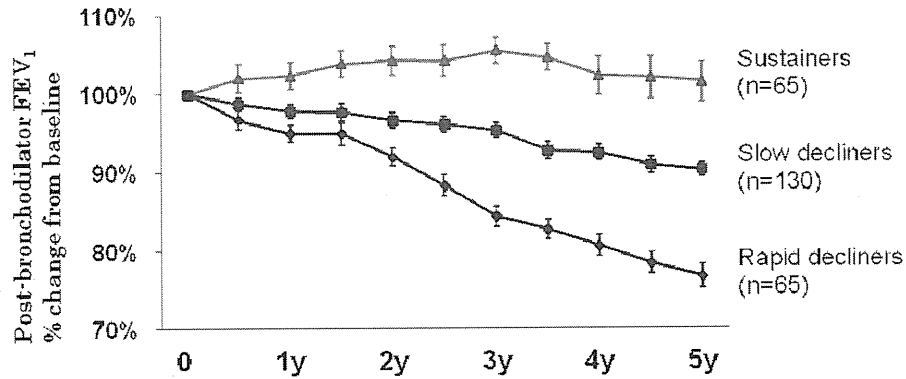


図 4. 1 秒量の経年変化 (ベースラインからの推移)

表 1. 1 秒量の経年変化による COPD の病型分類, 臨床上的特徴 - 喫煙歴, 呼吸器治療薬

Subjects	Rapid decliners (n=65)	Slow decliners (n=131)	Sustainers (n=65)
年齢	69 ± 6	70 ± 8	67.8 ± 1.2
性別 (M/F)	64/1	121/10	61/4
BMI	21 ± 3*	22 ± 3	23 ± 4
現喫煙/過去喫煙	13/52	40/66	20/42
喫煙歴 (Pack-yrs)	65.0 ± 3.3	66.5 ± 3.6	58.2 ± 3.6
呼吸器治療薬 (Visit 1/Visit 11)			
抗コリン薬 (Tiotropium)	48%/54% (1%/42%)	48%/51% (0%/30%)	45%/48% (2%/33%)
LABA	16%/29%	23%/30%	27%/28%
テオフィリン	49%/49%	40%/40%	34%/38%
ICS	10%/13%	14%/16%	8%/17%

表 2. 1 秒量の経年変化による COPD の病型分類, 臨床上的特徴 - 肺機能検査, QOL, 増悪

Subjects	Rapid decliner (n=65)	Slow (n=131)	Sustainer (n=65)
肺機能検査			
pre FEV1 (% predicted)	60 ± 2	61 ± 3	63 ± 3
post FEV1 (% predicted)	66 ± 2	67 ± 3	68 ± 3
1 秒量の可逆性			
Salbutamol (n=227)	13 ± 1	13 ± 2	10 ± 2
Oxitropium (n=207)	10 ± 1	10 ± 1	9.0 ± 1
QOL スコア			
SGRQ score (Total)	31 ± 2	30 ± 2	31 ± 2
増悪の頻度			
Symptoms (/yr)	0.23 ± 0.04	0.21 ± 0.04	0.25 ± 0.06
Prescription (/yr)	0.19 ± 0.04	0.13 ± 0.03	0.28 ± 0.08

一方, 1 秒量急速低下群において, エントリー時の肺気腫スコアは 1 秒量維持群に比較して有意に高値 (重症) であり, 肺拡散能力は有意に低値であった (図 5A-C)。

また, 1 秒量の経年変化に影響する因子について, 交絡因子を含めて多変量解析を行った結果, 1 秒量の急速低下群ではベースラインにおいて肺気腫病変が重症であることと末梢血好中球数が, また, 1 秒量の維持群では, 肺気腫病変が軽度であることと末梢血好酸球数が, 有意に関連した (表 3, 4)。

そこで, エントリー時の肺気腫病変の重症度により, 3 群に分類し, 1 秒量の経年変化を検討してみると, 重症肺気腫症例では, 軽症肺気腫症例に比較して, 有意に 1 秒量の経年低下が大きくなった (図 5D)。

考 察

本研究により, 重要な 2 つの知見が得られている。

第一に, COPD 症例における 1 秒量の経年変化が, 一様に低下するのではなく, 症例により, 様々であり, 一部の症例で, 急速低下例が存在する一方, 5 年間の追跡調査中, ほとんど 1 秒量が変化しない, 維持群も存在することである。早期脱落者も含めた解析結果でさえ, 1 秒量の経年変化が乏しく, 肺機能の維持される症例が少なからず存在することである。この事実は, 適切な治療下に