

経腸栄養剤の選択

換気能からみた選択

換気不全による高炭酸ガス血症を伴う場合は、呼吸商の小さい脂質を主体とする栄養剤であるプルモケア®(糖質 28.1%, 蛋白質 16.7%, 脂質 55.2%)が有用である。高脂質含有栄養剤の骨格筋機能や運動能に対する有用性も示唆されているが、脂質は胃内での停留時間が長いいため横隔膜運動を低下させる要因となり、腹満と労作時呼吸困難が悪化する可能性も指摘されている。著しい換気障害がなければエネルギーインバランスを解消するために、炭水化物主体、脂質主体にかかわらず十分なカロリー補給を最優先してよいと考えられる。

抗炎症作用からみた選択

ω 3系脂肪酸は炎症性サイトカインや炎症性エイコサノイドの産生を抑制する抗炎症作用を有している。 ω 3系脂肪酸強化栄養剤であるラコール®(糖質 62%, 蛋白質 18%, 脂質 20%)の栄養状態や全身性炎症に対する有効性や ω 3系脂肪酸のサプリメント補給による運動能の改善³⁾が報告されている。コエンザイム Q₁₀(CoQ₁₀)は細胞内ミトコンドリアで ATP 産生に参与する補酵素であり、抗酸化作用を有している。 ω 3系脂肪酸に加えて CoQ₁₀を強化したライフロン®-QL(400 kcal/日)による BMI と LBM の増加および呼吸筋力の改善が報告されている。

アミノ酸組成からみた選択

分枝鎖アミノ酸(branched chain amino acids : BCAA)には異化抑制や蛋白合成促進作用があり、侵襲下ではエネルギー源として横隔膜

での利用が亢進している。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である。COPD 患者では血漿 BCAA の低下がみられることから、BCAA を強化した栄養剤の効果が期待される。BCAA を 8~16 g 強化したエレンタール®(300~600 kcal/日;糖質 81.6%, 蛋白質 16.9%, 脂質 1.5%)を 12 カ月間投与し、体重、LBM、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²⁾。また、呼吸リハビリテーションと BCAA の含有率が高いヘパス®(200 kcal/日)との併用がリハビリ後の栄養状態の維持に有用であることが報告されている⁴⁾。

人工呼吸管理中の選択

オキシパー®(糖質 28.2%, 蛋白質 16.7%, 脂質 55.1%)はエイコサペンタエン酸や γ -リノレン酸、抗酸化ビタミン類の含有量が多く、炎症性エイコサノイドの産生を抑制し、肺組織での好中球による炎症を制御する。急性呼吸促迫症候群(acute respiratory distress syndrome : ARDS)では人工呼吸器装着期間や ICU の在室期間の短縮、臓器不全の発症率の低下が報告されており、COPD の人工呼吸管理中においても有用性が期待される。

経静脈栄養

重症呼吸不全状態で、経口・経腸栄養が困難であり、厳密な水分や電解質管理、栄養素の組成調整が必要な場合、中心静脈栄養(total parenteral nutrition : TPN)を選択する。急性増悪時には右心負荷が強いため、過剰輸液による右心不全の誘発に注意する。また、REE の測定が困難なため、投与エネルギー量は基礎エネルギー消費量(basal energy expenditure : BEE)の 120~160%を目安とし、病態に応じて調整

する。人工呼吸管理中では換気モードに大きく影響されるが病状が安定していればBEE程度で十分との報告もある。TPNでは経腸栄養以上に糖質やエネルギーの過剰投与による換気系への負荷に配慮しなければならない。人工呼吸管理中で換気量が固定されている場合にはPaCO₂の上昇を認めることがある。重症感染症時のエネルギー需要は平常時の1.5倍程度に高まるため40~50 kcal/kg/日の投与が必要となり、特に耐糖能低下、糖利用障害を呈する場合は脂質の投与が推奨される。一方、脂肪製剤の大量投与は呼吸機能を悪化させる可能性があり、非蛋白カロリーの20~30%が妥当とされる。異化期、代謝亢進時には、筋蛋白崩壊の防止に1.5~2.0 g/kg/日の十分なアミノ酸投与が必須である。通常カロリー/N比が120~160程度で窒素バランスが正となるように投与量を決定する。異化期での蛋白合成におけるBCAAの有用性が示されており、BCAA高濃度輸液は呼吸筋力の改善に有効と考えられている。

そのほかの栄養治療

摂食調節からみた栄養治療

グレリンは、成長ホルモン分泌促進因子受容体の内因性リガンドとして胃組織より発見された成長ホルモン分泌因子であり、蛋白同化作用とともに視床下部弓状核に作用して摂食を促進させる。そのほかにも抗炎症作用、交感神経抑制作用などが知られている。栄養障害を呈するCOPD患者に対してグレリンを投与した pilot

studyでは食事摂取量、体重、LBMの増加とともに、握力、呼吸筋力、6分間歩行距離などの生理機能の改善とQOLの改善が認められ、グレリンの投与がCOPDの栄養障害に対する有効な治療戦略になりうることが示唆された³⁾。また、栄養障害を合併した慢性下気道感染症にグレリンを投与し、喀痰量の減少に加えて、体重や内臓蛋白の増加、6分間歩行距離の改善が認められている。

蛋白同化ホルモンによる栄養治療

蛋白同化ステロイドおよび成長ホルモンの単独投与や、栄養補給療法・運動療法と組み合わせる試みが行われてきた。両剤ともに体重とLBMを増加させるが、呼吸筋力や運動耐容能に対する有効性は確立されていない。一方、テストステロン投与と下肢筋力トレーニングの併用が、LBMの増加と運動能の改善に有用との報告もある。

文献

- 1) 吉川雅則, 木村弘: 呼吸器疾患における栄養管理の実践. 呼と循 55: 997-1005, 2007
- 2) 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 23: 67-78, 2004
- 3) Broekhuizen R, et al: Polyunsaturated fatty acids improve exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 60: 376-382, 2005
- 4) Kubo H, et al: Effects of dietary supplements on the Fischer ratio before and after pulmonary rehabilitation. Asia Pac J Clin Nur 15: 551-555, 2006
- 5) Nagaya N, et al: Treatment of cachexia with ghrelin in patients with COPD. Chest 128: 1187-1193, 2005

座談会

肺動脈性肺高血圧症から呼吸器疾患に伴う肺高血圧症まで

これからの 肺高血圧症治療

2008年に米国ダナポイントで第4回目となる肺高血圧症に関する国際シンポジウムが行われ、2009年にその結果が文献報告された。ここでは、これまで使われていたベニス分類(2003年)に修正を加えた改訂版の肺高血圧症の分類¹⁾や、肺動脈性肺高血圧症(PAH)の新たな治療アルゴリズム²⁾が発表されている。本邦においても、2009年に新たなPAH治療薬が承認されるなど、肺高血圧症の治療は刻一刻と変化している。

本座談会ではドイツから

Hossein Ardeschir Ghofrani先生をお招きし、

木村弘先生の司会のもと、

花岡正幸先生、田邊信宏先生とともに、

これからの肺高血圧症治療についてご討議いただいた。



木村 弘 先生

奈良県立医科大学
内科学第二講座 教授



Hossein Ardeschir Ghofrani先生

Professor of Medicine,
Head of Pulmonary Hypertension Division
Department of Internal Medicine,
University Hospital Giessen
and Marburg GmbH



花岡 正幸 先生

信州大学内科学第一講座
准教授



田邊 信宏 先生

千葉大学大学院医学研究院
呼吸器内科学 講師

PAH治療には悪化を待たず併用療法

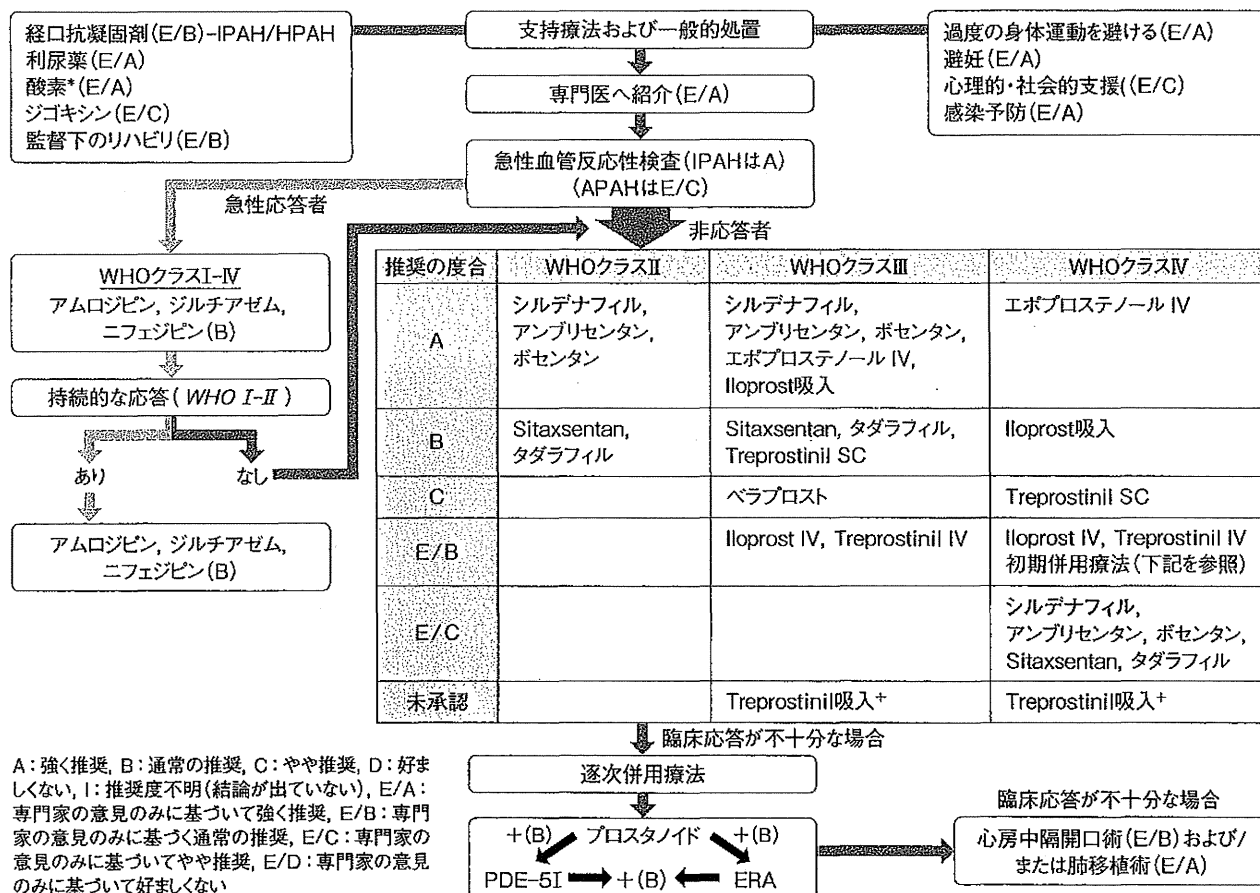
木村 2009年に新たなPAHの治療アルゴリズムが公表されましたね(図1)。本日お招きしているHossein Ardeschir Ghofrani先生も、著者の一人としてこの作成にかかわってこられました。Ghofrani先生、新しい治療アルゴリズムについて解説していただけますか。

Ghofrani PAHの疑いがある場合、基本的に専門家による急性血管反応性検査の実施が推奨されます。これはCa拮抗薬に対する反応性を調べるためであり、通常、一酸化窒素(NO)吸入が用いられます。血管反応が陽性であればCa拮抗薬による治療を実施しますが、残念ながら、陽性となる患者は多くはありません。陰性であれば、肺高血圧症の重症度によって異なる治療が推奨されます。肺高血圧症のWHO機能分類クラスII, IIIに対してはシルデナフィル、ボセンタンが推奨度A(強く推奨)です。シルデナフィル以外のホスホジエステラーゼ(PDE)5阻害薬は、入手可能な臨床

データが少ないために推奨度がやや低くなっています。また、今回の改訂で非常に興味深いのは、最初の治療の臨床効果が不十分な場合に併用療法が推奨されていることです。

花岡 以前のガイドライン³⁾では併用療法の推奨については言及されていませんでした。しかし実際には様々な治療薬の組み合わせによる併用療法が実施されていると思います。こうしたことから併用療法の推奨は重要なポイントだと思うのですが、単剤による治療で効果がないと判断して併用療法に踏み切るタイミングとしては、どのような時期がよいのでしょうか。

Ghofrani 以前のガイドラインでは、最初の治療に失敗したときに併用療法を考慮することになっていました。しかし新しいアルゴリズムでは、患者を定期的に評価することを勧め、あらかじめ設定した目標を達成しない場合には併用療法を推奨しています。病態が悪化するのを待つ必要はないのです。

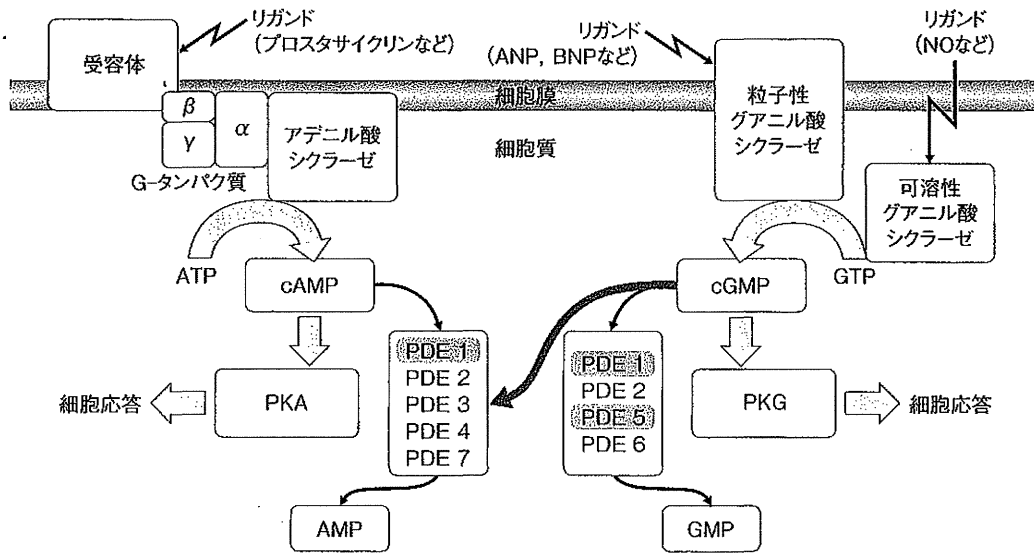


A: 強く推奨, B: 通常の推奨, C: やや推奨, D: 好ましくない, I: 推奨度不明(結論が出ていない), E/A: 専門家の意見のみに基づいて強く推奨, E/B: 専門家の意見のみに基づいて通常の推奨, E/C: 専門家の意見のみに基づいてやや推奨, E/D: 専門家の意見のみに基づいて好ましくない

*: 酸素92%を維持。+: 試験対象, 当局の審査待ち。APAH: 各種疾患に伴う肺高血圧症 ERA: エンドセリン受容体拮抗薬
HPAH: 遺伝性肺動脈性肺高血圧症 IPAH: 特異性肺動脈性肺高血圧症 IV: 静注 SC: 皮下注 I: 阻害薬
注) ここに挙げたすべての薬剤がすべての国で承認/販売されているわけではない(2010年9月現在)。

図1 PAHのエビデンスに基づく治療アルゴリズム(2009年)

(Barst, R. J. et al.: J Am Coll Cardiol 2009; 54(1 Suppl 1): S78-S84より改変)



PDE: ホスホジエステラーゼ NO: 一酸化窒素 GTP: グアノシン三リン酸 GMP: グアノシン一リン酸 cGMP: サイクリックGMP
 PKG: cGMP依存性プロテインキナーゼ ATP: アデノシン三リン酸 AMP: アデノシン一リン酸 cAMP: サイクリックAMP
 PKA: cAMP依存性プロテインキナーゼ ANP: 心房性ナトリウム利尿ペプチド BNP: 脳性ナトリウム利尿ペプチド

図2 細胞内におけるシグナル伝達経路：PDEの役割

(Ghofrani, H. A. et al.: J Am Coll Cardiol 2004; 44: 1488-1496より改変)

具体的には、Teiインデックス, tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE), 心膜液の有無, 6分間歩行距離, WHO機能分類, 脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP), 酸素化の程度, 胸部X線画像, 心臓の大きさなど, 疾患の重症度を示すいくつかのパラメータを最初に測定し, 3~4ヵ月後にもう一度評価します。このときに臨床的に意味のあるレベルの改善が認められなければ, 併用療法を開始します。ここで漫然と小さな改善を待っていると, 併用療法を考慮する前に悪化してしまいます。悪化する前に新しい治療を加えることで, 著明な改善が期待できるのです。

花岡 それでは3ヵ月後に評価して, 測定パラメータの1つでも悪化すれば併用療法を考慮すべきなのでしょうか。

Ghofrani それはどのパラメータが悪化するかによると思います。例えば心膜液貯留のなかった患者に心膜液貯留が認められたり, 6分間歩行距離が150m減少したりすれば, それは非常に悪いサインです。たった1つのパラメータでも臨床的に意味のある悪化であれば, 併用療法開始の十分な根拠となります。ただ, 重要なパラメータのうち1つだけが悪化することは珍しく, 概してそれらは同様の傾向を示します。

田邊 併用療法に関してはいろいろな薬剤の組み合わせが考えられますね。PDE5阻害薬とプロスタサイクリンの組み合わせに相乗作用がある⁴⁾ことは知られていますが, PDE5阻害薬で治療を開始した場合, 次に併用するのはやはりプロスタサイクリン製剤でしょうか。それともエンドセリン受容体拮抗薬でしょうか。

木村 ドイツでは経口プロスタサイクリン製剤であるベラプロストは承認されていませんね。

Ghofrani はい。われわれの使用しているプロスタサイクリン製剤は主に持続静注用, 皮下注用, 吸入用です。PDE5阻害薬に加えるならプロスタサイクリンを選びますが, ドイツで使用可能なプロスタサイクリンはどれも経口薬に比べて患者の負担が大きいものです。ですから, その組み合わせがよいとわかっていても, 実際にはPDE5阻害薬とエンドセリン受容体拮抗薬の組み合わせが多く使われていると思います。大規模な無作為化試験のエビデンスはありませんが, 我々は日常診療の中でその効果を感じています。日本では経口プロスタサイクリンが使用可能なので, PDE5阻害薬に組み合わせれば有効な治療法となるのではないかと思います。

PDE5阻害薬の作用はどれも同じではない

木村 PDE5阻害薬は肺循環でどのように働いているのでしょうか。

Ghofrani 肺循環における血管拡張反応の主なメカニズムとして, NO/サイクリックGMP (cGMP)経路, プロスタサイクリン/サイクリックAMP (cAMP)経路が挙げられます(図2)。NOはcGMP生成に働くグアニル酸シクラーゼを活性化し, cGMP生成を促進します。プロスタサイクリンはcAMP生成に働くアデニル酸シクラーゼを活性化し, cAMP生成を促進します。cGMP, cAMPのようなセカンドメッセン

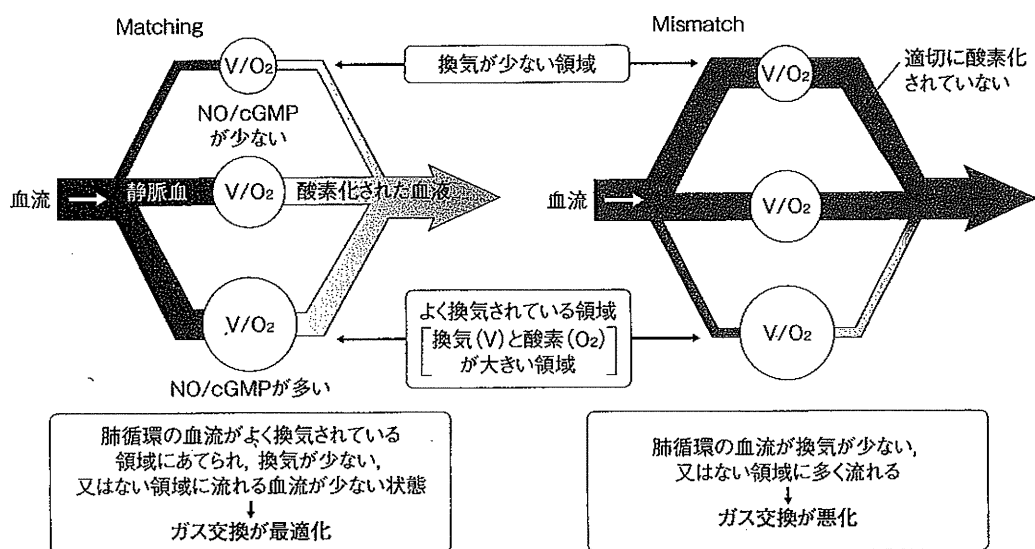


図3 肺循環の換気における血流量の適合 (Ghofrani, H. A. et al.: Nat Rev Drug Discov 2006; 5: 689-702より改変)

ジャーはプロテインキナーゼの活性化を経て、血管拡張あるいは抗細胞増殖といった細胞応答を誘発します。PDE1, 2, 3, 4, 7はcAMPを分解, PDE1, 2, 5, 6はcGMPを分解し、血管拡張効果を制限します。

PDE5阻害薬はPDE5の作用を阻害し、cGMPの分解を抑えることにより細胞応答を増大させます。cGMPはPDE3阻害作用を有するので、PDE5阻害薬によりcGMPが増加すればcAMPの分解も抑えられます。

木村 PDE5阻害薬によってPDE5のみならず、間接的にPDE3も阻害されるのですね。肺高血圧症モデルラットにシルデナフィルとベラプロストを併用投与した試験では、血漿中のcGMP濃度がシルデナフィル単独投与時と比べて併用投与時で上昇、血漿中cAMP濃度がベラプロスト単独投与時と比べて併用投与時で上昇したと報告されています⁶⁾。血漿中での変化をそのまま組織での変化にあてはめることはできませんが、PDE5阻害薬によるPDE3阻害作用、またPDE5阻害薬とプロスタサイクリンの相乗作用を裏づけるデータだと思います。

花岡 NO/cGMPは肺全域に分布しているわけではないですね。

Ghofrani 肺内の換気の良い領域では、そこに血流を多く流すために高レベルのNO/cGMPが存在します(図3)。換気の良い領域ではNO/cGMPの発現は低く、このことが低酸素性の肺血管収縮につながります。慢性肺疾患患者などでは換気/血流ミスマッチが起こっており、ガス交換が悪化しています。こうした患者に肺内での選択性のない血管拡張薬を全身投与すると、ガス交換のさらなる悪化をもたらします。

田邊 低換気領域ではNO/cGMPが少ないということですが、この領域でのPDE5の発現はどうか。

Ghofrani PDE5の発現もまた、換気の良い領域と比べて低換気領域では低下しています。シルデナフィルは持続静注用プロスタサイクリン製剤に比べて換気/血流ミスマッチを悪化させないという報告⁶⁾がありますが、NO/cGMPやPDE5の発現が換気の良い領域に多いことが関連している可能性が考えられます。

木村 換気/血流ミスマッチを悪化させないという特徴はすべてのPDE5阻害薬に共通して認められるのでしょうか。

Ghofrani PDE5阻害薬のシャント血流量や低換気領域の血流量を直接比較した試験はありませんが、ガス交換に関しては、急性効果を比較した試験が報告されています⁷⁾。PAH患者60例を対象としたこの試験において、動脈酸素分圧(PaO₂)を大きく悪化させた薬剤はありませんでしたが、PaO₂を有意に改善したPDE5阻害薬はシルデナフィルのみでした(p<0.05 vs ベースライン, Scheffé post-test)。

木村 同じPDE5阻害薬でもシルデナフィルは特徴的な作用を有しているのですね。ひとくちにPDE5阻害薬といっても、構造式なども異なりますから、作用も異なってくるのでしょうか。

Ghofrani PDEアイソザイムに対する選択性も異なります。シルデナフィルはPDE5阻害作用の他に、PDE1に対する阻害作用も有しています⁸⁾。タダラフィルはPDE1阻害作用は有しておらず、PDE11に対する阻害作用を有しています。田邊 近年、PDE5だけでなく、PDE1も肺高血圧症の肺血管リモデリングに関与している可能性が指摘されていますね。

Ghofrani 特発性PAH(IPAH)患者肺組織において

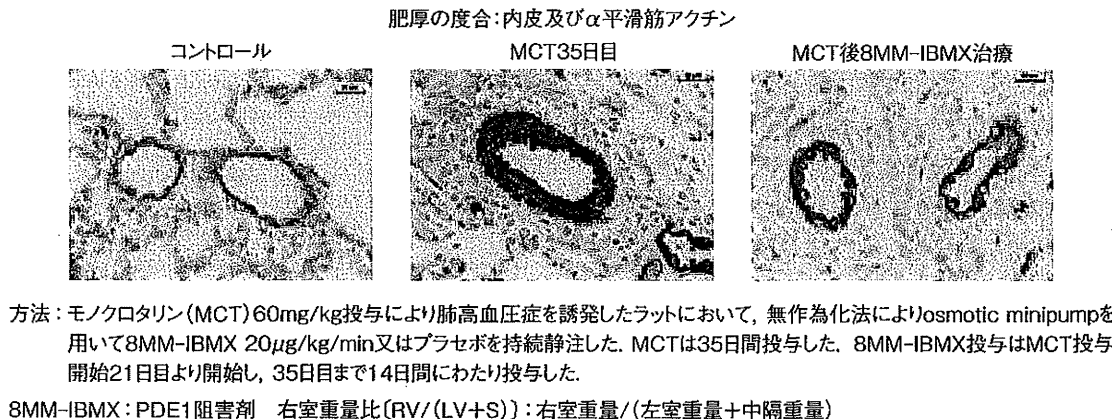
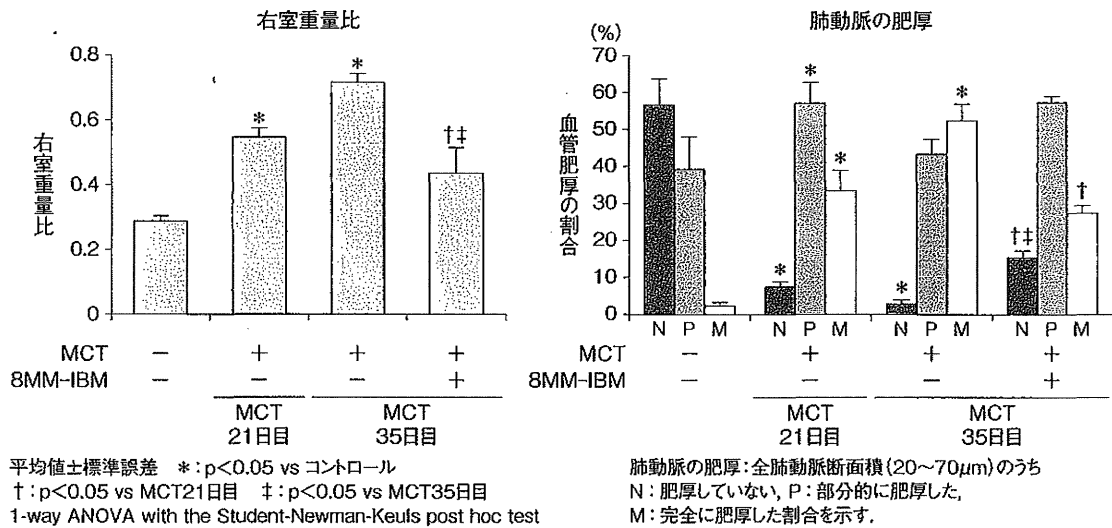


図4 肺高血圧症モデルにおけるPDE1阻害の作用(ラット)

(Schermlay, R. T. et al.: Circulation 2007; 115: 2331-2339より改変)

PDE1, PDE5が健康ドナーと比べて増加していたという報告⁹⁾がありましたね。同報告では肺高血圧症の動物モデル(ラット)において、PDE1の阻害により右室重量比が低下して右心肥大が改善し、肺動脈リモデリングが減少したデータも紹介されていました(図4)。

花岡 PDE1阻害作用を有する薬剤も肺高血圧症治療効果が期待できるということですね。

Ghofrani そのとおりです。われわれは、シルデナフィルはPDE5とPDE1の両方を阻害し、また間接的にPDE3も阻害するために、特徴的な抗リモデリング効果と血行動態・ガス交換の改善をもたらすのではないかと考えています(図5)。

治療選択肢の少ない呼吸器疾患に伴う肺高血圧症

木村 PAHについては様々な検討も進み、治療の選択肢も増えてきました。しかしPAH以外にも肺動脈圧(PAP)の上昇を呈する病態は多くあります。こうした肺高血圧症に対

する先生方のご意見をお聞きたいと思います。

花岡 私はPAHよりも呼吸器疾患に伴う肺高血圧、低酸素に伴う肺高血圧の患者さんを診療する機会が多いのですが、こうした患者さんの場合、まず肺高血圧症の治療を行うかどうかで迷います。例えば慢性閉塞性肺疾患(COPD)に合併した肺高血圧に対する第一選択の治療法は長期酸素療法(LTOT)ですが、LTOTはPAPを正常化させることはできませんし、患者さんの負担も大きくなります。Ca拮抗薬の効果が期待された時期もありましたが、長期効果はないと結論づけられています¹⁰⁾。PDE5阻害薬、プロスタサイクリン製剤、エンドセリン受容体拮抗薬などの血管拡張薬に関してはエビデンスが乏しく、治療に使うとしてもどの薬剤が適しているのか、指針等がまったくないので迷うところです。

田邊 慢性血栓塞栓性肺高血圧症(CTEPH)などについても同様ですね。CTEPHの内科的治療としてPAHに準じた血管拡張薬の投与を行うことがあります。その有用性については明確ではありません。しかしWHO/NYHAク

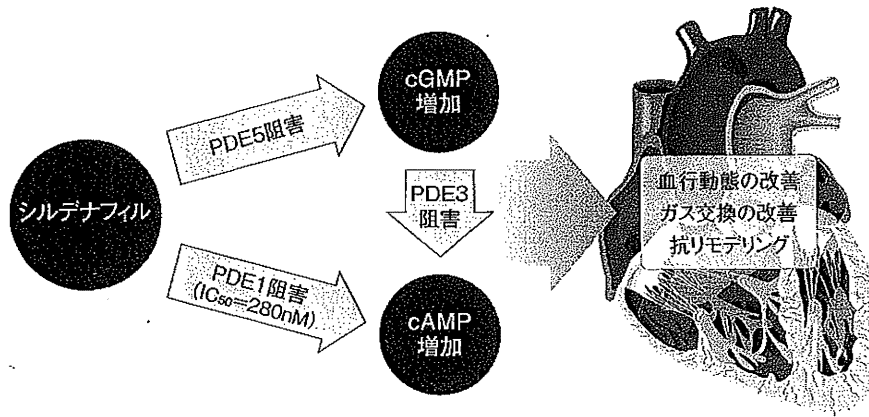


図5 シルデナフィルのcGMP, cAMPに対する作用
(Archer, S. L. et al. : N Engl J Med 2009 ; 361 : 1864-1871より作図)

ラスⅢ以上の症例で、末梢血栓例や手術不能例、本人が手術を希望しない例、術後に肺高血圧が残存する例などでは血管拡張薬を使用する場合があります¹¹⁾。

Ghofrani 非常に重要な問題ですね。PAH以外の肺高血圧症には承認された治療薬がないわけですから、治療すべきではないと言うべきかもしれません。しかし医師としては、治療の必要性が非常に高い患者さんを目の前にすれば、やはり治療を検討するでしょう。明確なエビデンスはどの血管拡張薬にもありませんが、個人的には、呼吸器疾患に伴う肺高血圧症の治療薬として有効な可能性があるのはPDE5阻害薬だと思います。ガス交換に対する作用も含め、ポジティブな臨床経験がありますので、もちろん、大規模な無作為化臨床試験で立証されているわけではないので、治療に使う場合は低用量から慎重に投与を開始する必要があります。

木村 肺高血圧症の分野全体で見れば、まだまだ不明なことがたくさんありますね。PAH以外の肺高血圧症治療についてもエビデンスを積み重ね、治療法を確立していくことが必要といえると思います。今後は様々な肺高血圧症における大規模臨床試験の実施が望まれます。本日はどうもありがとうございました。

文献

- 1) Simonneau, G. et al. : Updated clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2009 ; 54 (1 Suppl 1) : S43-S54
- 2) Barst, R. J. et al. : Updated evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol 2009 ; 54 (1 Suppl 1) : S78-S84
- 3) Badesch, D. B. et al. : Medical therapy for pulmonary arterial hypertension : updated ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2007 ; 131 : 1917-1928
- 4) Watanabe, H. : Inhibition of type-5 phosphodiesterase : promising therapy for pulmonary hypertension. Intern Med 2004 ; 43 : 891-893
- 5) Itoh, T. et al. : A combination of oral sildenafil and beraprost ameliorates pulmonary hypertension in rats. Am J Respir Crit Care Med 2004 ; 169 : 34-38
- 6) Ghofrani, H. A. et al. : Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension : a randomised controlled trial. Lancet 2002 ; 360 : 895-900
- 7) Ghofrani, H. A. et al. : Differences in hemodynamic and oxygenation responses to three different phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension : a randomized prospective study. J Am Coll Cardiol 2004 ; 44 : 1488-1496
- 8) Ghofrani, H. A. et al. : Sildenafil : from angina to erectile dysfunction to pulmonary hypertension and beyond. Nat Rev Drug Discov 2006 ; 5 : 689-702
- 9) Schermuly, R. T. et al. : Phosphodiesterase 1 upregulation in pulmonary arterial hypertension : target for reverse-remodeling therapy. Circulation 2007 ; 115 : 2331-2339
- 10) 花岡正幸 : 【肺高血圧症 基礎と臨床の最前線】 基礎疾患に基づく診断と治療 呼吸器疾患に伴う肺高血圧症. 総合臨床 2009 ; 58 : 2281-2285
- 11) 田邊信宏 : 【呼吸器症候群(第2版) その他の呼吸器疾患を含めて】 肺循環の異常 肺塞栓症 慢性血栓塞栓性肺高血圧症. 日本臨床 2009 ; 別冊呼吸症候群II : 336-341

慢性閉塞性肺疾患（COPD）における栄養障害の病態と対策

吉川 雅則 木村 弘

《総説》

慢性閉塞性肺疾患 (COPD) における栄養障害の病態と対策

吉川 雅 則 木 村 弘

はじめに

慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease: COPD) は、肺のみならず様々な全身症状を呈する全身性疾患として認識されるようになった。COPD の診断、治療、予防に関する国際的なガイドラインである Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)¹⁾ や日本呼吸器学会の COPD 診断と治療のためのガイドライン²⁾ においても、肺以外の症状 (extrapulmonary effects) が個々の患者の重症度に影響するとともに、種々の併存症を伴うことが記載されている。主要な全身的影響として、栄養障害、全身性炎症、骨格筋機能障害などが挙げられ、相互に密接に関連しながら全身性疾患としての病態を形成している。特に、栄養障害は COPD の病態や予後と密接に関連することから、栄養管理に対する注目が高まっている。

COPD とは

COPD とはタバコ煙を主とする有害物質を長期に吸入曝露することで生じた肺の炎症性疾患である^{1,2)}。炎症によって径 2 mm 以下の末梢気道の閉塞と肺胞壁の破壊にともなう気腫性病変がもたらされる。この様な末梢気道病変と気腫性病変が様々な割合で複合的に作用することによって気流閉塞がもたらされる³⁾。呼吸機能検査では正常に復することのない進行性の閉塞性障害がみられ、臨床的には徐々に生じる体動時の呼吸困難や慢性的咳、痰を特徴とする。スパイロメトリーで測定した 1 秒量 (FEV₁) の努力性肺活量 (FVC) に対する比率が 70% 未満であれば閉塞性障害と診断し、その重症度は FEV₁ の予測値に対する比率 (%FEV₁) で分類されている^{1,2)}。

タバコ煙は COPD の最大の危険因子であり、COPD 患者の約 90% に喫煙歴が認められる。一方、COPD の発症率は喫煙者の 15~20% 程度であり、個々の喫煙感受性が発症に関与すると考えられている。わが国では 40 歳以上の人口の 8.6% (約 530 万人) が COPD に罹患し

ていると推定されている³⁾。

栄養障害の頻度と特徴

栄養障害の程度や特徴を把握するには複数の指標を用いた包括的栄養評価が必要となる。日本呼吸器学会のガイドライン²⁾ では、推奨される栄養評価項目を必須の項目、行うことが望ましい項目、可能であれば行う項目に分類し、段階的に記載している (表 1)。最も簡便な指標として実測体重の標準体重に対する比率である %ideal body weight (%IBW) と body mass index (BMI) が用いられる。平成 6 年度の呼吸不全に関する調査研究班の全国調査では、COPD 患者の約 70% で体重減少 (%IBW < 90%) がみられ、さらに約 40% に中等度以上の体重減少 (%IBW < 80%) が認められると報告された⁴⁾。平成 20 年度に同研究班において、われわれが行った調査⁵⁾ では、COPD 患者全体では BMI が 20 kg/m² 未満の体重減少の頻度は約 30% と以前の調査よりも低率であった (図 1)。その要因として、軽症患者 (%FEV₁ ≥ 80%) と中等症患者 (50% ≤ %FEV₁ < 80%) が約 66% を占めていたことが考えられる。体重減少は閉塞性障害の重症度と関連しており、最重症患者 (%FEV₁ < 30%) では約 60% に体重減少が認められた (図 2)。一方、欧米では、重症患者においても体重減少の頻度は 23% 程度であり、20% 以上に過体重がみられるとの報告⁶⁾ がある (図 1)。GOLD¹⁾ では中等症ないし重症 COPD 患者の約 25% に体重減少がみられると記載されており、いずれにしてもわが国では欧米よりも高率に体重減少が認められる。

高分解能 CT によって分類した COPD の phenotype (気腫型と非気腫型) と BMI との関連に着目すると、約 7 割を占めている気腫型では BMI の低下が約半数で認められたのに対し、非気腫型では 12.5% と低率であった⁷⁾。また、肺野で気腫病変の占める範囲と BMI とが相関し、気道病変の程度とは関連がなかったとする報告⁸⁾ もみられる。このことから体重減少と phenotype とは関連しており、欧米との BMI の低下頻度の差には phenotype の違いが反映されている可能性がある。

表1 推奨される栄養評価項目

必須の評価項目 体重 (%IBW, BMI), 食習慣, 食事摂取時の臨床症状の有無
行うことが望ましい評価項目 食事調査(栄養摂取量の解析), 安静時エネルギー消費量 (resting energy expenditure: REE), %上腕囲 (%AC), %上腕三頭筋部皮下脂肪厚 (%TSF), %上腕筋囲 (%AMC: $AMC - \pi \times TSF$), 血清アルブミン
可能であれば行う評価項目 体成分分析 (LBM, FM など), RTP, 血漿アミノ酸分析 (BCAA/AAA) 握力, 呼吸筋力, 免疫能

IBW: $80 \leq \%IBW < 90$: 軽度低下, $70 \leq \%IBW < 80$: 中等度低下, $\%IBW < 70$: 高度低下
 BMI: 低体重 < 18.5, 標準体重 18.5 ~ 24.9, 体重過多 25.0 ~ 29.9

(文献²⁾より引用)

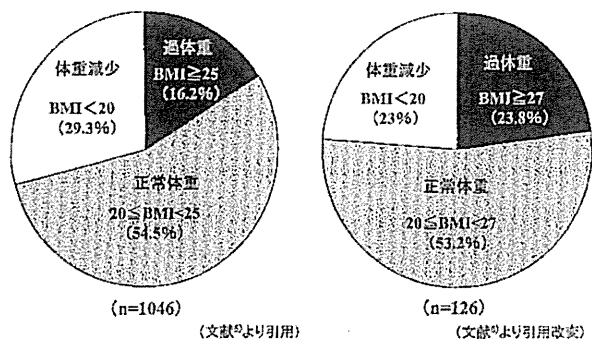


図1 Body mass index の低下頻度

体重のみならず脂肪量 (fat mass: FM) や筋蛋白質の指標となる除脂肪体重 (lean body mass: LBM) の変化を把握することが重要である。悪液質 (cachexia) とは何らかの疾患に伴い, その重症度や病態の悪化とともに進行する病的な体重減少を意味しており, 脂肪以外の組織, 即ち LBM の減少による体重減少をさしている⁹⁾。COPD は呼吸器悪液質 (pulmonary cachexia) を呈する代表的疾患であり^{9,10)}, 健常対照と比較して LBM や FM の減少とともに骨塩量 (bone mineral content: BMC) の減少もみられる。FM の減少は軽度の体重減少 ($80\% \leq \%IBW < 90\%$) から認められ, LBM と BMC の減少は中等度以上の体重減少 ($\%IBW < 80\%$) で明確となる¹⁰⁾。内臓蛋白では血清アルブミンに有意差は認めず, rapid turnover protein (RTP) であるプレアルブミン, レチノール結合蛋白は COPD 患者で低下を示す。血漿アミノ酸分析では, 分岐鎖アミノ酸 (branched chain amino acids: BCAA) の有意な低下に基づく BCAA/芳香族アミノ酸 (aromatic amino acids: AAA) 比の低下を認める。即ち, 安定期 COPD 患者は RTP の低下とアミノ酸インバランスをともなうマラスムス型の

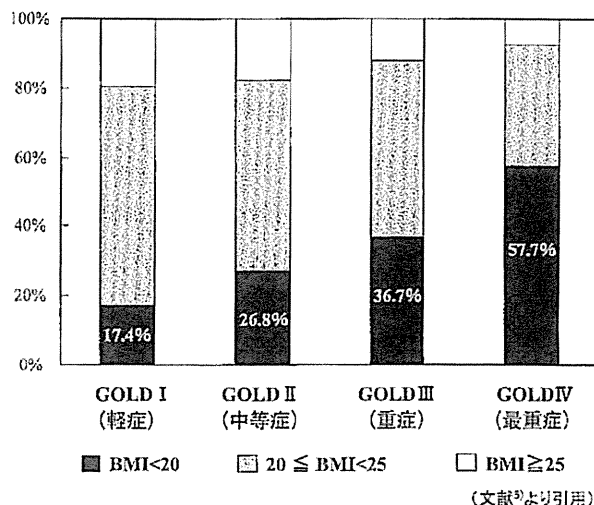


図2 気流閉塞の重症度と体重減少の頻度

蛋白・エネルギー栄養障害 (protein energy malnutrition: PEM) を呈している¹⁰⁾。

体成分の変化と病態の関連

1. 除脂肪量

LBM は筋蛋白質の指標であり, LBM の減少は筋力低下と密接に関連する。COPD 患者では LBM は閉塞性換気障害 (FEV₁) や肺過膨張 (RV/TLC) などの肺機能指標や呼吸筋力と相関を示す¹⁰⁾。また, LBM は運動耐容能の指標である最大酸素摂取量 ($\dot{V}O_2max$) や6分間歩行距離の規定因子となる¹¹⁾。従って, COPD では栄養障害に伴う LBM の減少は生理機能の低下やそれに伴う quality of life (QOL) の低下に直結する。

2. 脂肪量

脂肪組織は単なるエネルギー源の貯蔵機能だけではな

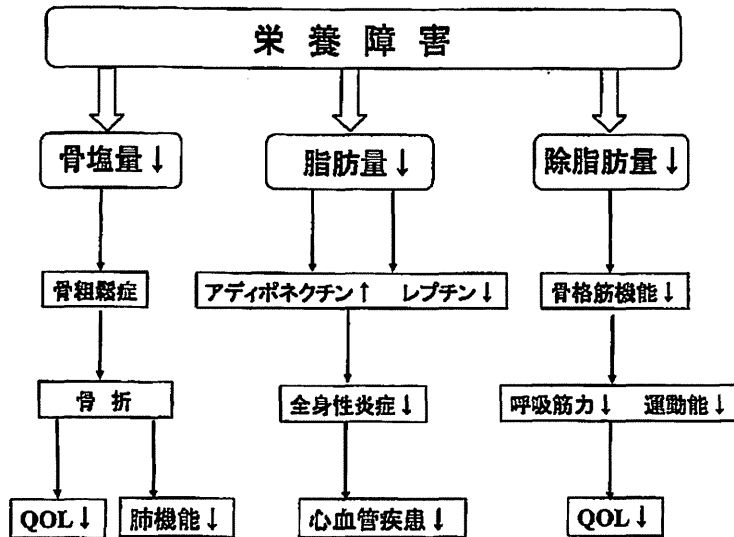


図3 栄養障害に伴う体成分の変化と病態

く、摂食や生殖、代謝、免疫、動脈硬化などに関わる多様な生理活性物質を産生・分泌しており、これらはアディポサイトカインと総称されている。レプチンは視床下部領域を中心に存在するレプチンレセプターを介してエネルギー摂取と消費の両系を制御して体重増加を抑制する。安定期のCOPD患者では体重減少に伴い血清レプチン濃度は低下し、脂肪量と強い相関を認めることから生理的な分泌動態にあることが示唆される¹²⁾。このことから、少なくとも安定期のCOPD患者においてはレプチンの栄養障害へ関与は小さいと考えられる。一方、急性増悪時にはレプチンの血中濃度が上昇し、栄養障害の増悪と関連していることも報告されている。

アディポネクチン (adiponectin: APN) は内臓脂肪細胞から分泌されるアディポサイトカインであり、抗炎症、抗動脈硬化作用を有する。肥満者では血中濃度が低下しており、血中 APN の低下は心血管イベントのリスクファクターとなる。米国の COPD における最大の死因は心血管疾患であり、全身性炎症がその発症要因のひとつと推測されている。わが国の気腫型 COPD 患者では、血中 APN 濃度は著明に上昇しており、血中 tumor necrosis factor- α (TNF- α) と正の相関を示すことから、全身性炎症に対して防御的な分泌動態を示す可能性が示唆された¹³⁾。以上のことから、気腫型 COPD 患者における APN の上昇は、全身性炎症を抑制することで心血管疾患の合併を抑制している可能性が推測される。

3. 骨塩量

骨粗鬆症は腰背部痛による日常生活動作の障害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。また、椎体骨折は脊椎の変形によって肺機能に直接

的な悪影響を及ぼす。GOLD においても骨粗鬆症は COPD の重要な併存症として位置づけられている¹⁾。骨粗鬆症のリスクは気流閉塞の重症度と関連し、高頻度な椎体骨折が報告されている。われわれの検討では、中等度以上の体重減少患者では有意な BMC の低下を認め¹⁰⁾。欧米においても BMI が骨密度の重要な規定因子であることが報告されており、COPD 患者において栄養障害と骨粗鬆症とは密接に関連している。特に体幹部は脊椎や肋骨など骨代謝回転の速い海綿骨の比率が高いため栄養障害の影響を強く受ける可能性があり、栄養障害に伴う椎体骨折の危険性が示唆される¹⁴⁾。また、TNF- α , interleukin-1 (IL-1), 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が知られており、COPD でみられる全身性炎症が骨粗鬆症を惹起する可能性も考えられる。活動性の低下も重大な骨粗鬆症の危険因子であり、肺機能障害よりも運動能の低下がより強く BMC の低下に関与している。

以上のように、体重減少を各体成分の変化として評価することによって、栄養障害と COPD の病態との関連がより明確となる (図 3)。

栄養障害と予後

GOLD では、BMI の低下は COPD 患者の死亡率に対する独立した危険因子であることがエビデンス A として明記されている¹⁾。その後、COPD の予後因子として最も重要な報告は、Celli ら¹⁵⁾によって提唱された BODE index である。BODE index とは BMI (B)、閉塞性換気障害 (O)、呼吸困難感 (D)、運動能 (E) それぞれを

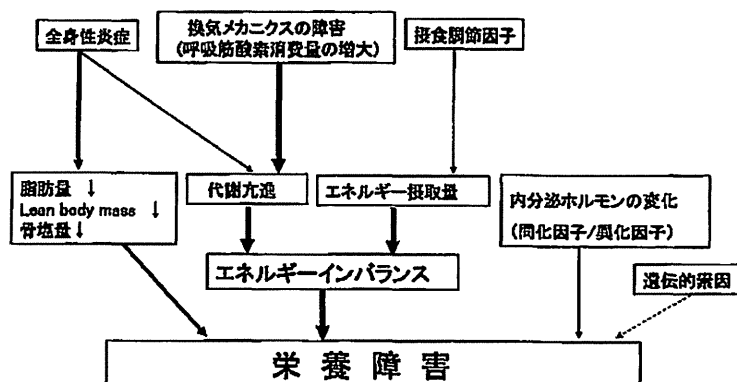


図4 COPDにおける栄養障害のメカニズム

スコア化して多面的に COPD の重症度を評価する指標である。BODE index は 1 秒量の予測値比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。また、BODE index は 1 秒量よりも COPD 患者の入院リスクを予測する因子としても優れている。

近年、体重よりも有用な予後因子として fat-free mass (FFM) が注目されている。%標準体重、1 秒量、6 分間歩行距離、性別、年齢を調整しても fat-free mass index (FFMI) が有意な予後規定因子であること¹⁶⁾や Copenhagen City Heart Study¹⁷⁾では、正常 BMI 群でも FFMI 低下群では予後不良であることが報告された。

栄養障害の原因

COPD における栄養障害の発症には多くの要因が複合的に関与していると考えられている。主として代謝亢進に起因するエネルギーインバランスや全身性炎症、内分泌ホルモンの分泌動態の変化などが関与¹⁸⁾している(図 4)。

1. エネルギーインバランス

安定期においても安静時エネルギー消費量 (resting energy expenditure: REE) は有意に増大しており、代謝亢進が認められる。増大した消費にみあうエネルギー摂取が確保できない場合、エネルギーインバランスに起因する栄養障害が惹起される¹⁹⁾。特に、急性増悪時には負のエネルギーバランスが助長され、栄養障害がさらに進行する。REE の増大は肺過膨張や呼吸筋力の低下と相関しており、換気メカニクスの障害に基づく呼吸筋酸素消費量の増大が主因とされている。実際に noninvasive positive pressure ventilation (NPPV) による長期的な換気補助による体重増加が報告されている¹⁹⁾。また、COPD 患者の骨格筋では酸素需要量が多い type II 線維の比率が高いためにエネルギー消費が増大する可能性も指摘されている²⁰⁾。一方、肺過膨張(横隔膜低位)による腹満感や食事に伴う呼吸困難感、消化器疾患(消

化性潰瘍、胃食道逆流症)の合併、便秘、治療薬(メチルキサンチン、 β_2 刺激薬、抗コリン薬)、抑うつ、ADL の低下と運動不足などが食思不振の原因となり、食事摂取量の減少につながる。

2. 全身性炎症

COPD では全身性炎症が存在し TNF- α や IL-6 などの炎症性メディエーターの血中濃度の増加が認められる²¹⁾。TNF- α や IL-6 の上昇は FM や LBM の減少と関連し、BMC が減少する一因とも考えられている。TNF- α は骨格筋細胞のアポトーシスを誘導して体重減少をもたらす。また、体重減少患者では、誘導型一酸化窒素合成酵素 (iNOS) や nuclear factor kappa B (NF- κ B) の発現が亢進するため筋細胞の蛋白合成の減少やアポトーシスによって、筋肉量の減少が進行する²²⁾。TNF- α や IL-6 などの炎症性サイトカインは摂食抑制因子としても機能しており、全身性炎症は栄養補給療法の効果を抑制することも示唆されている²³⁾。

3. 内分泌ホルモンの変化

1) 異化因子/同化因子のバランス

炎症性サイトカインや内分泌ホルモンが異化因子や同化因子として栄養障害に関与している。体重減少患者ではコントロール群と比較し、異化因子である TNF- α や IL-6、ノルエピネフリンの血中濃度は高値を示し、成長ホルモンやインスリン様成長因子-1、デハイドロエピアンドロステロンなどの同化因子よりも優位となっている²⁴⁾。

2) 摂食調節因子

摂食行動を司る神経回路網の中心は視床下部である。摂食は種々の神経ペプチド、神経伝達物質、ホルモン、サイトカインなどで調節されており、摂食促進因子と摂食抑制因子に大別される。COPD では摂食抑制因子であるレプチンとともに促進因子であるグレリンやオレキシンの分泌動態が検討されている。

グレリンは下垂体に存在する成長ホルモン分泌促進因

子受容体 (growth hormone secretagogue receptor : GHS-R) の内因性リガンドであり、胃組織より分泌される²⁰⁾。GHS-R を介して強力に成長ホルモンの分泌を促すとともに多彩な生理活性を発揮する。視床下部弓状核に存在する neuropeptide-Y (NPY) ニューロンに作用して摂食を亢進させるとともに末梢組織にも働いて脂肪を蓄積させる。また、抗炎症作用や交感神経抑制作用も認められる。体重減少を認める COPD 患者では血漿グレリン濃度は上昇しており、BMI と負の相関、肺過膨張の指標と正の相関を認める²¹⁾。これらは、血漿グレリンは栄養障害や病態の進行に対して代償的に分泌が亢進しているものの、結果的には十分には機能していないことを示唆している。また、COPD 患者では摂食促進因子である血漿オレキシン A 濃度は低下し、BMI や FM と相関することが報告されている²²⁾。

4. 遺伝的背景

cachexia を呈する遺伝的背景に関しても検討されている。IL-1 β 遺伝子²³⁾や bradykinin receptor 遺伝子²⁴⁾の polymorphism と FFM の減少との関連が報告されている。また、angiotensin converting enzyme (ACE) 遺伝子の polymorphism と下肢筋力の低下が関連することも報告されている²⁵⁾。

栄養管理のエビデンスと実際

1. 栄養管理のエビデンス

栄養障害の進行は COPD の病態生理に深く関与し、予後にも重大な影響を及ぼすことから、栄養管理は COPD に対する非薬物療法として重視されている。

GOLD⁹⁾には栄養状態の是正の必要性、栄養状態の改善による呼吸筋力改善の可能性、栄養補給療法と運動療法の併用の必要性、蛋白同化ホルモンで体重、除脂肪量が増加するが運動能は改善しないなどの記載はあるが、エビデンスに基づくものではない。米国胸部専門医学会 (ACCP)/米国心血管呼吸リハビリテーション協会 (AACVPR) によるガイドライン²⁶⁾ではルーチンの栄養補給療法を支持するエビデンスは不十分で推奨はできない、蛋白同化ホルモンのルーチンの併用を支持する科学的エビデンスはないとされている。日本静脈経腸栄養学会 (JSPEN) のガイドライン²⁷⁾では、十分なエネルギーと蛋白の補給を強く推奨している。また明らかな二酸化炭素蓄積のある患者や慢性呼吸不全患者ではエネルギー源として脂肪の有用性を強調しており、血清中のリンの重要性にも言及している。

欧州静脈経腸栄養学会 (ESPEN) のガイドライン²⁸⁾では、経腸栄養のみでの有効性には限定的な根拠しかない、運動療法や蛋白同化因子との併用が、栄養状態や機能を改善する可能性がある、食後の呼吸困難や腹満感の

回避およびコンプライアンスの向上に、少量・頻回の栄養剤摂取が望ましい、安定期 COPD において、低炭水化物・高脂肪の栄養剤が通常の高蛋白・高エネルギーの栄養剤よりも有用であるとは言えない、などがエビデンス B として記載されている。

以上の様に、栄養療法の効果や方法論に関するエビデンスは確立されていないが、現時点におけるコンセンサスに基づいた栄養治療が行われている。

2. 栄養治療の原則

重症例や栄養障害が高度な例では栄養治療の効果が得られにくいため、食事指導を含めた早期の栄養学的介入が望ましい。%IBW が 90% 未満 (BMI < 20 kg/m²) の体重減少患者で、食事摂取量を増やすことが困難な場合や進行性の体重減少が認められれば経腸栄養剤による経口栄養補給療法を考慮すべきである。特に、LBM が減少している患者や LBM の減少が予測される中等度以上の体重減少患者 (%IBW < 80%) では栄養補給療法が必須となる (図 5)¹⁰⁾。増大したエネルギー消費量にみあう十分なエネルギー摂取が最も重要であり、総エネルギー摂取量の目標を実測 REE の 1.5 倍または予測 REE の 1.7 倍とする¹⁰⁾。また、栄養療法は、薬物療法、肺理学療法、運動療法、患者教育などを含めた包括的呼吸リハビリテーションの一環として行うことが重要である。特に、運動療法施行時には負のエネルギーバランスの増悪による栄養障害の進行を抑制し、運動療法の効果を高める目的で栄養補給療法を併用する必要がある¹⁾。

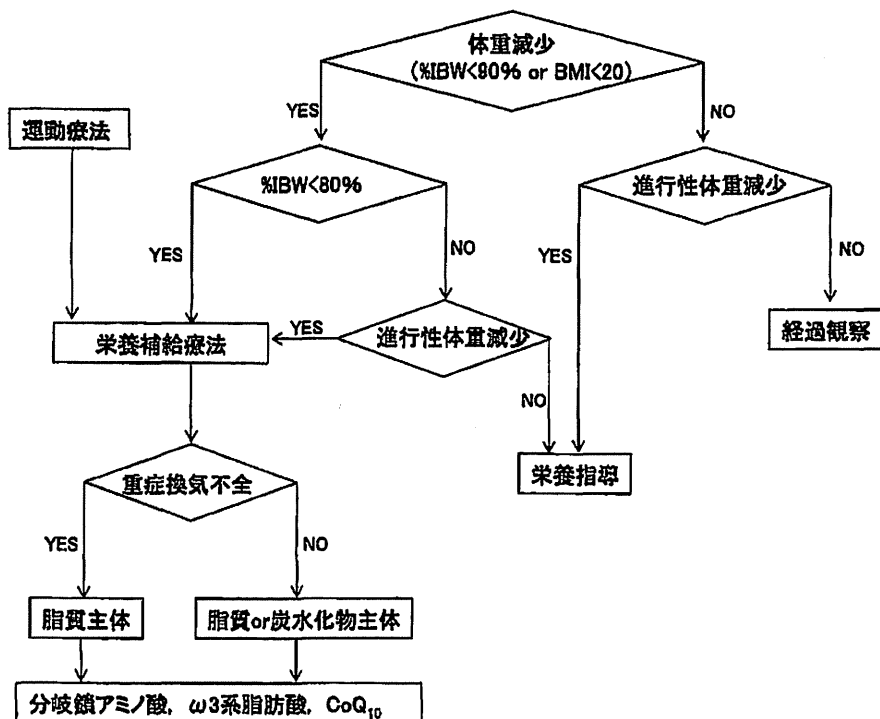
3. 食事指導

高蛋白・高カロリー食を基本として食事指導を行う。食後に腹部膨満感や呼吸困難を訴えることが多いため、食事は 4~6 回の分食として 1 回あたりの食事量を少なくする。消化管でガスが発生しやすい食物や炭酸系飲料水の摂取は避けるように指導する。肺性心の合併による浮腫があれば、塩分は 7~8 g/日に制限する。筋蛋白質量の保持には、十分なエネルギーに加え、十分な蛋白源の摂取が必要となる。プロテインスコアの高い良質の蛋白質や、BCAA の含有率が高い食品 (牛肉、鶏肉、牛乳、チーズなどの乳製品など) の摂取が勧められる。カリウム、カルシウム、リン、マグネシウム、鉄などの電解質や微量元素は呼吸筋や四肢運動筋の収縮力保持に重要であり十分な摂取を指導する。骨粗鬆症の合併頻度が高いことからカルシウム摂取が重要である。食事のみで摂取が困難であれば、必要に応じてサプリメントによる補給も考慮する。

4. 栄養補給療法

1) 経腸栄養剤の投与方法

十分なエネルギー量の摂取を最優先し、少なくとも 3 ヶ月以上の継続を目標とする。明らかな栄養状態の改善



(文献¹⁰⁾より引用)

図5 栄養治療の適応に関するアルゴリズム

が得られない場合でも、栄養障害の進行を抑制する目的で可能な限り継続する¹⁰⁾。また、食事摂取量の維持や腹部膨満感の軽減のために、栄養剤の分割摂取や夕食以降の摂取を指導する。必要に応じて甘味料や各種フレーバーを添加してコンプライアンスの向上に努めることも重要である。

2) 経腸栄養剤の選択

近年、補助栄養食品を含め、多くの経腸栄養剤が使用可能となっている。エネルギー組成や個別栄養素の含有率など個々に特徴を持った栄養剤の中から各患者の病態に適したものを選択する。換気能、抗炎症作用、アミノ酸組成などが選択基準として想定される。

①換気能からみた選択

換気不全による高炭酸ガス血症をとまなう場合は、呼吸商の小さい脂質を主体とする栄養剤が有用と考えられる³¹⁾。一方、脂質は胃内での停留時間が長いため横隔膜運動を低下させる要因となり、腹満と労時呼吸困難が悪化する可能性も指摘されている。従って、著しい換気障害がなければ炭水化物、脂質にかかわらず、十分なカロリー補給を最優先してよいと考えられる³¹⁾。

②抗炎症作用からみた選択

ω3系脂肪酸は炎症性サイトカインやエイコサノイドの産生を抑制する抗炎症作用を持っている。ω3系脂肪

酸強化栄養剤であるラコール[®]の栄養状態や全身性炎症に対する有効性やω3系脂肪酸のサプリメントによる運動能の改善³²⁾が報告されている。コエンザイムQ₁₀(CoQ₁₀)は細胞内ミトコンドリアでATP産生に關与する補酵素であり、抗酸化作用を有している。ω3系脂肪酸に加えてCoQ₁₀を強化したライフロン-QL[®](400 kcal/日)によるBMIとLBMの増加および呼吸筋力の改善が報告されている。

③アミノ酸組成からみた選択

BCAAには異化抑制や蛋白合成促進作用があり、侵襲下ではエネルギー源として横隔膜での利用が亢進していることが知られている。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る。COPD患者では血漿BCAA濃度の低下がみられることから、BCAAを強化した栄養剤の効果が期待される。BCAAを8~16g強化したエレンタール[®](300~600 kcal/日)を12ヶ月間投与し、体重、LBM、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¹⁰⁾。また、呼吸リハビリテーションとBCAAの含有率が高いヘバス[®](200 kcal/日)との併用がリハビリ後の栄養状態の維持に有用性であることが示唆されている³³⁾。

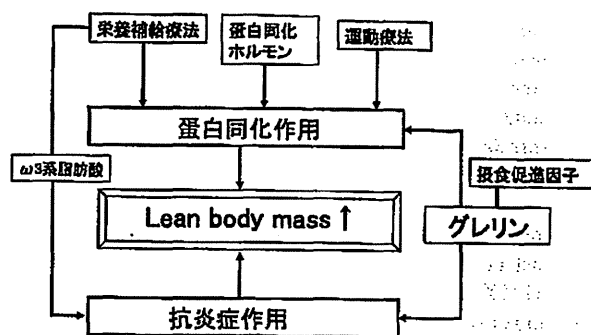


図6 栄養治療のストラテジー

5. 摂食調節からみた栄養治療

栄養障害を呈する COPD 患者に対してグレリンを投与した pilot study³⁰⁾では食事摂取量, 体重, LBM の増加とともに, 握力, 呼吸筋力, 6 分間歩行距離などの生理機能や QOL の改善が認められた。また, 交感神経抑制作用により, 投与前後でノルエピネフリンが低下していた。これらの結果からグレリンが COPD の栄養障害に対する有効な治療戦略となりうることが示唆された。

また, 最近の報告ではオクタン酸の含有量が多い栄養剤の投与によって活性型であるアシルグレリンの血中濃度の上昇とともに, BMI や内臓蛋白の増加, 食欲の改善が認められている³⁰⁾。

6. 蛋白質同化ホルモンによる栄養治療

1990 年代から栄養治療の一環として, 蛋白質同化ステロイドおよび成長ホルモンの単独投与や, 栄養補給療法・運動療法と組み合わせる試みが行われてきた。多くの報告で両剤ともに体重と LBM の増加を認めているが, 呼吸筋力や運動耐容能に対する有効性は確立されていない。近年, テストステロンの投与と下肢筋力トレーニングの併用が, LBM の増加と運動能の改善に有効であると報告されている³¹⁾。

おわりに

COPD において栄養障害は高率に合併する併存症であり, 病態や予後と密接に関連することから, 呼吸リハビリテーションの一環としての栄養管理に対する注目が高まっている。一方, 栄養状態, 運動能, QOL の改善に対する栄養補給療法の有効性は確立されていない。栄養障害の原因として代謝亢進に基づくエネルギーインバランス, 全身性炎症, 内分泌ホルモンの分泌動態の変化などが複合的に関与しており, これらのメカニズムに基づいた栄養管理が必要となる。栄養治療においては主として LBM の維持や増大に主眼をおいたストラテジーを確立すべきであり, 蛋白質同化作用とともに全身性炎症の制御も重要と考えられる (図 6)。グレリンは両作用を

併せ持つことから COPD の栄養治療への臨床応用が期待されている。

COPD では, 患者の病態に応じた多面的な栄養管理が求められており, 新規治療の開発とともに大規模な臨床研究に基づくエビデンスの確立が望まれる。

文 献

- 1) Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease, NHLBI/WHO Workshop Report. Bethesda, National Heart, Lung and Blood Institute. April, 2001 (Update 2006). GOLD wsbsite (www.goldcopd.com) (2009)
- 2) 日本呼吸器学会 COPD ガイドライン第 3 版作成委員会: COPD (慢性閉塞性肺疾患) 診断と治療のためのガイドライン第 3 版. メディカルレビュー社, 東京 (2009)
- 3) Fukuchi Y, Nishimura M, Ichinose M, et al: COPD in Japan: the Nippon COPD Epidemiology study. *Respirology* 9: 458-465 (2004)
- 4) 成田亘啓, 夫 彰啓, 米田尚弘, 他: 慢性呼吸不全 (準呼吸不全を含む) 患者の栄養状態~全国の多施設アンケートより~<第 2 報>. 厚生省特定疾患呼吸不全調査研究班平成 6 年度研究報告書: pp 24-28 (1995)
- 5) 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: pp 247-251 (2009)
- 6) Sahebajami H, Doers JT, Render M, et al: Anthropometric and pulmonary function test profiles of outpatients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 94: 469-474 (1993)
- 7) Kitaguchi Y, Fujimoto K, Kubo K, et al: Characteristics of COPD phenotypes classified according to the findings of HRCT. *Respir Med* 100: 1742-1752 (2006)
- 8) Ogawa E, Nakano Y, Ohara T, et al: Body mass index in male patients with COPD: correlation with low attenuation areas on CT. *Thorax* 64: 20-25 (2009)
- 9) Wagner PD: Possible mechanisms underlying the development of cachexia in COPD. *Eur Respir J* 31: 492-501 (2008)
- 10) 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* 23: 67-78 (2004)
- 11) Yoshikawa M, Yoneda T, Takenaka H, et al: Distribution of muscle mass and maximal exercise performance in patients with COPD. *Chest* 119: 93-98 (2001)
- 12) 吉川雅則, 友田恒一, 木村 弘: COPD の病態と栄養をめぐる新知見. *呼吸* 26: 421-429 (2007)
- 13) Tomoda K, Yoshikawa M, Itoh T, et al: Elevated circulating plasma adiponectin in underweight patients with COPD. *Chest* 132: 135-140 (2007)
- 14) Pappaioannou A, Parkinson W, Ferko N et al: Prevalence of vertebral fractures among patients with chronic obstructive pulmonary disease in Canada. *Osteoporos Int* 14: 913-917 (2003)
- 15) Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al: The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity in-

- dex in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 350:1005-1012 (2004)
- 16) 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)
 - 17) 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)
 - 18) 吉川雅則, 木村 弘: 呼吸器疾患における栄養管理の実際. 呼と循 55:997-1005 (2007)
 - 19) Budweiser S, Heinemann F, Meyer K, et al: Weight gain in cachectic COPD patients receiving noninvasive positive-pressure ventilation. *Respir Care* 51:126-132 (2006)
 - 20) Wagner PD: Possible mechanisms underlying the development of cachexia in COPD. *Eur Respir J* 31:492-501 (2008)
 - 21) Gan WQ, Man SFP, Senthilselvan A, et al: Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systemic review and a meta-analysis. *Thorax* 59:574-580 (2004)
 - 22) Agustí A, Morla M, Sauleda J, et al: NF-kappaB activation and iNOS upregulation in skeletal muscle of patients with COPD and low body weight. *Thorax* 59:483-487 (2004)
 - 23) Creutzberg EC, Schols AM, Weling-Scheepers CA, et al: Characterization of nonresponse to high caloric oral nutritional in depleted patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 161:745-752 (2000)
 - 24) Kojima M, Hosoda H, Date Y, et al: Ghrelin is a growth-hormone releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 402:656-660 (1999)
 - 25) Itoh T, Nagaya N, Yoshikawa M, et al: Elevated plasma ghrelin levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 170:879-882 (2004)
 - 26) Matsumura T, Nakayama M, Satoh H, et al: Plasma orexin-A levels and body composition in COPD. *Chest* 123:1060-1065 (2003)
 - 27) Broekhuizen R, Grimble RF, Howell WM, et al: Pulmonary cachexia, systemic inflammatory profile, and interleukin 1 β -511 single nucleotide polymorphism. *Am J Clin Nutr* 82:1059-1064 (2005)
 - 28) Hopkinson NS, Eleftheriou, Payne J, et al: +9/+9 Homozygosity of the bradykinin receptor gene polymorphism associated with reduced fat-free mass in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr* 83:912-917 (2006)
 - 29) Hopkinson NS, Nickol AH, Payne J et al: Angiotensin converting enzyme genotype and strength in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 170:395-399 (2004)
 - 30) Ries AL, Bauldoff GS, Carlin BW, et al: Pulmonary rehabilitation joint ACCP/AACVPR evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 131:4S-42S (2007)
 - 31) 日本静脈経腸栄養学会編: 静脈経腸栄養ガイドライン第2版, 南江堂, 東京 (2006)
 - 32) Anker SD, John M, Pedersen PU, et al: ESPEN Guidelines on enteral nutrition: Cardiology and pulmonology. *Clin Nutr* 25:311-318 (2006)
 - 33) Broekhuizen R, Wouters EFM, Creutzberg EC, et al: Polyunsaturated fatty acids improve exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 60:376-382 (2005)
 - 34) 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 Nur* 15:551-555 (2006)
 - 35) Nagaya N, Itoh T, Murakami S, et al: Treatment of cachexia with ghrelin in patients with COPD. *Chest* 128:1187-1193 (2005)
 - 36) Ashitani J, Matsumoto N, Nakazato M: Effect of octanoic acid-rich formula on plasma ghrelin levels in cachectic patients with chronic respiratory disease. *Nut J* 8:25 (2009)
 - 37) Casaburi R, Bhasin S, Cosentino L, et al. Effects of testosterone and resistance training in men with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 170:870-878 (2004)

トピックス

III. 肺高血圧症薬

2. PDE5 阻害薬

木村 弘 濱田 薫

要 旨

肺動脈性肺高血圧に対する血管拡張治療薬ホスホジエステラーゼ(PDE)5 阻害薬について概説した。内因性一酸化窒素は種々の刺激により産生され、血管平滑筋のcGMP産生を介して血管平滑筋の弛緩血管拡張作用を呈する。cGMPはPDE5 で分解されるが、その阻害薬はcGMPを増加させ血管拡張を増強させる。PDE5 は海綿体や肺に偏在するためPDE5 阻害薬は肺動脈圧低下をきたす。現在シルデナフィルとタダラフィルの2剤が使用可である。

〔日内会誌 99：1557～1562, 2010〕

Key words：ホスホジエステラーゼ阻害薬 (PDE阻害薬)、一酸化窒素 (NO)、肺高血圧症

はじめに

近年、肺高血圧症に対する関心が高まりつつある。その理由としては疾患概念の中心となる「特発性肺動脈性肺高血圧症」の一部症例の原因遺伝子が明らかにされるなど、疾患そのものが解明されつつあること、肺高血圧症の疾患概念が定期的な国際会議によってより洗練されたものになっていること、心臓超音波検査の精度向上によってスクリーニング検査が容易になったことなどがあげられるが、それらにもまして、有効な治療薬が次々と開発されてきたことが重要な要因と考えられる。

肺高血圧症では肺血管内皮細胞の機能異常によって血管拡張因子と血管収縮因子のバランスに破綻がみられる。内因性の一酸化窒素やプロ

スタサイクリンなどの血管拡張物質の産生低下、エンドセリン、トロンボキサンA2などの血管収縮物質の産生過剰が見られ、肺血管トーンに影響を与えるのみならず、血管リモデリングを促進することが知られている。進行した特発性肺動脈性肺高血圧症では、その病態から酸素療法および抗凝固療法を必要とされるが、血管拡張療法としての持続性プロスタグランジン(PG)_{I₂}静注療法が、短期間で致命的疾患とされてきた本症の予後を大きく改善したことは周知のことである。しかし、治療抵抗例もあり、またより簡便な内服治療の開発が求められてきた。本稿では肺高血圧症治療薬としてのホスホジエステラーゼ5阻害薬について概説する。

1. ホスホジエステラーゼ

ホスホジエステラーゼ (環状ヌクレオチドホスホジエステラーゼ (cyclic nucleotide phosphodiesterase, PDE)は、細胞内セカンドメッセ

きむら ひろし、はまだ かおる：奈良県立医科大学
内科学第二講座
はまだ かおる：同 看護学科臨床病態医学

表. PDE スーパーファミリー

PDE family	器質	別称	主な組織分布	阻害薬	阻害薬適応疾患
PDE1	cGMP, cAMP	calcium/calmodulin-regulated	脳 心臓 平滑筋など全身		
PDE2	cGMP, cAMP	cGMP-stimulated	副腎皮質 脳 平滑筋など		
PDE3	cAMP	cGMP-inhibited	海綿体 心臓 脳 血管・内臓平滑筋 血小板 肝臓 腎臓 脂肪組織	milrinone cilostazol	心不全 慢性動脈閉塞症
PDE4	cAMP	cAMP-specific	脳 精巣 甲状腺 腎臓 肺 免疫細胞	roflumilast arofylline cilomilast	COPD 気管支喘息 炎症性腸疾患
PDE5	cGMP	cGMP-specific	陰茎海綿体 血小板 心臓 血管平滑筋 胎盤 脳 肺	sildenafil tadalafil valdenafil	男性性機能障害 肺高血圧症
PDE6	cGMP	photoreceptor	網膜	sildenafil valdenafil	
PDE7	cAMP	Rolipram-insensitive	骨格筋 心臓 リンパ球	dipyridamol	
PDE8	cAMP	cAMP-specific	精巣 卵巣 腸	dipyridamol	
PDE9	cGMP	cGMP-specific	脾臓 小腸 脳		
PDE10	cGMP, cAMP	cAMP-inhibited dual substrate	脳 精巣 甲状腺	dipyridamol papaverine	
PDE11	cGMP, cAMP	dual substrate	骨格筋 心臓 血管・内臓平滑筋 松果体 精巣 肝臓 腎臓	dipyridamol tadalafil	

(文献1より改変)

ンジャーである環状ヌクレオチド(cAMPおよびcGMP)を分解し、そのシグナル伝達を調節している。哺乳類ではPDEは11種類のファミリーを形成しており、その阻害薬は様々な疾病の治療に使用されている(表)。カフェインやテオフィリンなどは非選択的なPDE阻害薬であり、100年以上にわたり臨床的に用いられている。各ファミリーごとに組織分布が異なることから、その選択的阻害薬がさまざまな疾病の治療に使われている。PDE1からPDE6は組織から特徴的な酵素活性分画として分離された古典的なPDEであるが、PDE7からPDE11は、遺伝子工学的手法やバイオインフォマティクスを活用してクローニングされた新規なPDEに属し、医薬品の標的分子として注目されている¹⁾。

PDE3は主に血小板、心臓および血管平滑筋に存在する。PDE3阻害薬であるmilrinoneは強心作用を有し、急性心不全治療薬として使用されている。一方、PDE3阻害薬であるcilostazolは血

小板および血管平滑筋に作用し、抗血小板作用、抗血栓作用、血管拡張作用に基づいた慢性動脈閉塞症治療薬などとして使用されている。PDE4は炎症細胞に存在することが知られており、PDE4阻害薬は細胞内cAMP濃度を上昇させることで炎症細胞の活性化すなわち各種メディエーター遊離やサイトカイン産生を抑制し、結果として気道炎症を抑制すると考えられており、慢性閉塞性肺疾患(COPD)や気管支喘息の治療薬として臨床試験が行われている。

PDE5は陰茎海綿体や肺組織に豊富に存在する。PDE5阻害薬は、平滑筋を弛緩させ局所的な血流量を増大させることから、男性性機能障害(ED)治療薬として有効である。現在シルデナフィル(sildenafil: ViagraTM)、バルデナフィル(varde-nafil: LevitraTM)、タダラフィル(tadalafil: Cial-isTM)が用いられている。一方、PDE5は肺組織の血管平滑筋、血管内皮細胞に多く認められ、このためPDE5阻害薬は比較的肺循環特異的に血

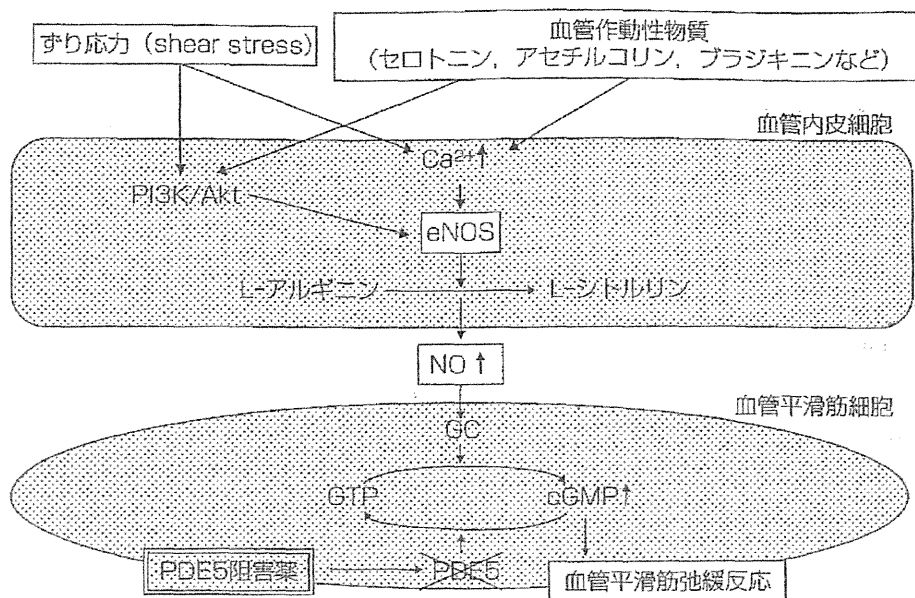


図 1. PDE5 阻害薬による血管拡張作用 (文献 2 より引用)

管拡張作用を示す。このPDE5 阻害薬が肺高血圧症の治療薬として用いられるようになった。後に詳述するが現在シルデナフィルおよびタダラフィルが肺高血圧症の治療薬として用いられている。

2. 一酸化窒素とPDE5 阻害薬

内因性一酸化窒素 (nitric oxide, NO) はNO合成酵素 (NO synthase ; NOS) によりL-アルギニンがL-シトルリンに変換される際に産生される。NOSには神経型NOS (nNOS ; neuronal NOS), 誘導型NOS (iNOS ; inducible NOS), 内皮型NOS (eNOS ; endothelial NOS) の3種類のアイソフォームが同定されているが、このうちeNOSにより合成されたNOが肺循環の調節に最も大きく関与する。血流によるずり応力 (shear stress) や、セロトニン、アセチルコリン、ブラジキニンなどの生理活性物質により血管内皮細胞内のCa²⁺濃度が上昇するとeNOSが活性化され、NOが産生される (図1)。放出されたNOは血管平滑筋細胞のグアニル酸シクラーゼ (guanyl cyclase ; GC) を活性化してcGMP濃度を上昇させる。cGMPはcGMP依存性プロテイン

キナーゼを活性化し、Caチャンネルを介する細胞外からのCa²⁺の流入を抑制し、血管平滑筋細胞内のCa²⁺濃度が低下、アクチン・ミオシン複合体が解離し、血管平滑筋弛緩作用 (血管拡張作用) を呈し、血管平滑筋細胞の遊走・増殖抑制作用などを発揮する。eNOSの活性化にはPI3K/Aktを介したCa²⁺非依存性の経路も存在する。これまでNOS阻害剤や遺伝子改変動物を用いた多くの実験的研究がなされており、NOは健康な条件下における肺血管トーンスの調節にはあまり関与しないが、肺高血圧時にはその成因となる肺血管攣縮、肺動脈平滑筋細胞増殖、微小血栓形成などに拮抗的に作用する。ヒト肺高血圧症においては、肺組織におけるeNOS発現量は増減双方の報告があるが、機能的には障害を受けていると考えられる^{3,4)}。血管が拡張した後に産生されたcGMPは速やかにPDE5の作用によりGTPに加水分解されるため、この血管拡張は終息する。すなわちPDE5阻害薬はこのNOによる血管拡張作用を持続・増強させる。先述のようなPDE5の組織分布の差異からPDE5阻害薬は全身投与でも組織選択的に作用するため、体血圧の低下はあってもわずか (収縮期8~11/拡張期5~6 mmHg程度) で⁵⁾肺高血圧症の治療薬として