

くBCAA/芳香族アミノ酸(aromatic amino acids: 以下、AAAと略)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まなうマラスム型のタンパク・エネルギー栄養障害(protein energy malnutrition: 以下、PEMと略)を呈している⁴⁾。

2) 栄養障害の原因

COPDにおける栄養障害には多くの要因が複合的に関与している。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重要と考えられる⁵⁾(図1)。栄養管理においてはこれらのメカニズムをふまえた対策が必要となる。

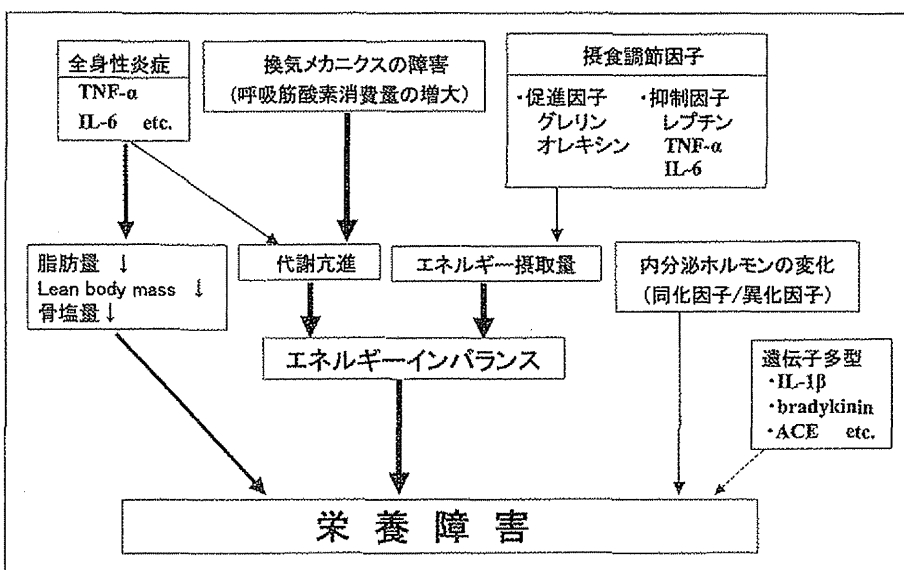


図1 COPDにおける栄養障害のメカニズム

表1 日本静脈経腸栄養学会(JSPEN)のガイドライン (文献⁸⁾より引用)

<ol style="list-style-type: none"> 慢性閉塞性肺疾患あるいは急性呼吸窮迫症候群(acute respiratory distress syndrome: ARDS)の患者は栄養学的リスクを有している。栄養アセスメントを実施し、必要な症例に対して栄養管理計画書を作成する。(B-Ⅱ) 慢性閉塞性肺疾患などの呼吸器疾患患者に対しては十分なエネルギーと蛋白を投与する。(A-Ⅱ) 明らかな二酸化炭素蓄積のある患者のエネルギー源としては、炭水化物の過剰投与を避け、脂肪の比率を高くする。(B-Ⅱ) 慢性呼吸不全症例には、脂肪の含有量が多い経腸栄養剤の使用が推奨される。(B-Ⅱ) 呼吸器疾患患者では、血清中のリン濃度を厳密にモニターする。(B-Ⅱ) <p>●推奨のランク付け A: 強く推奨する, B: 一般的に推奨する, C: 任意でよい</p> <p>●臨床研究論文のランク付け I: 最低1つのRCTやmeta-analysisによる実証 II: RCTではない比較試験, コホート研究による実証 III: 症例集積研究や専門家の意見</p>
--

3) 体成分の変化と病態の関連

LBMは閉塞性換気障害(FEV₁の低下)や肺過膨張(RV/TLCの上昇)などの呼吸機能指標や呼吸筋力と相関を示し⁴⁾、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⁶⁾。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。

一般的に骨粗鬆症やそれに伴う骨折は高齢者のQOLを低下させるが、COPDにおいて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⁾²⁾。

2 栄養管理のエビデンスと実際

1) 栄養管理のエビデンス

GOLDで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¹⁾。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⁷⁾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あるため推奨はできない、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⁸⁾では、十分なエネルギーとタンパクの補給を強く推奨し、エネルギー源として脂肪の有用性を強調している(表1)。

ヨーロッパ臨床栄養代謝学会

表2 欧米のガイドライン (文献⁹⁾、文献¹⁰⁾より引用、改変)

<p>●ヨーロッパ臨床栄養代謝学会 (ESPEN) のガイドライン</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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。(推奨レベルB) ・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。(推奨レベルB) ・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。(推奨レベルB) <p>(エビデンスカテゴリー:A~Cの3段階)</p> <p>●アメリカ静脈経腸栄養学会 (A.S.P.E.N.) のガイドライン</p> <ul style="list-style-type: none"> ・COPDあるいはARDSの患者は栄養学的なリスクを有している。(B) ・過剰なエネルギー量を投与しない。(B) ・炭水化物や脂肪などの成分を修飾した経腸栄養剤を日常的に使用しない。(B) ・早期のARDSにはω-3脂肪酸を含有する経腸栄養剤が有用。(B) ・水分制限が必要なARDS患者には水分含量を抑えた栄養剤を使用。(B) ・血清中のリン濃度を厳密にモニターする。(B) <p>(エビデンスカテゴリー:A~Cの3段階)</p>

(ESPEN)および⁹⁾アメリカ静脈経腸栄養学会 (A.S.P.E.N.) のガイドライン¹⁰⁾においても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(表2)。

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低下するため、食事指導を含めた早期の栄養学的介入が考慮されるべきであり、多職種からなるNSTによる介入が望ましい。体重減少患者(% IBW < 90%ある

3) 栄養管理の実際(図3)

総エネルギー投与量は通常、実測安静時エネルギー消費量の1.5倍に設定される。また、予測式より求めた基礎エネルギー消費量(basal energy expenditure; BEE)に活動係数1.3とストレス係数1.3を乗じて求める方法もある。予測式として一般的には Harris-Benedict 式が用いられているが、過小評価する可能性が指摘されている。Mooreら¹²⁾や Nordensonら¹³⁾による COPD患者を対象とした予測式も考案されている。各栄養素の投与量

について図3に示すが、脂質と炭水化物の投与量については、換気障害の重症度によって調整される。

4) 栄養補給療法

①経腸栄養剤の投与法

十分なエネルギー量の摂取を最優先し、少なくとも3か月以上の継続を目標とする。明らかな栄養状態の改善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⁵⁾。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。

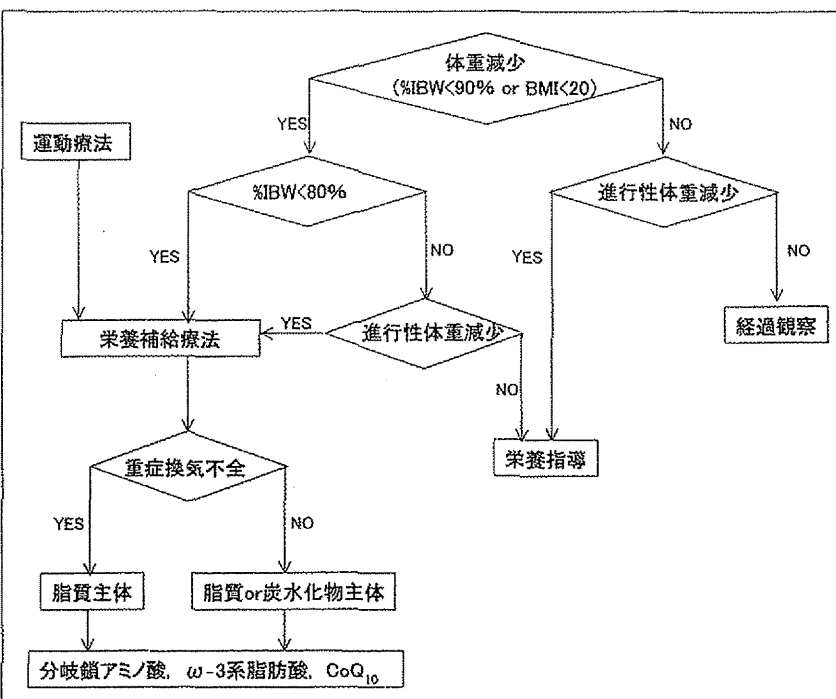


図2 栄養治療の適応に関するアルゴリズム (文献¹¹⁾より引用)

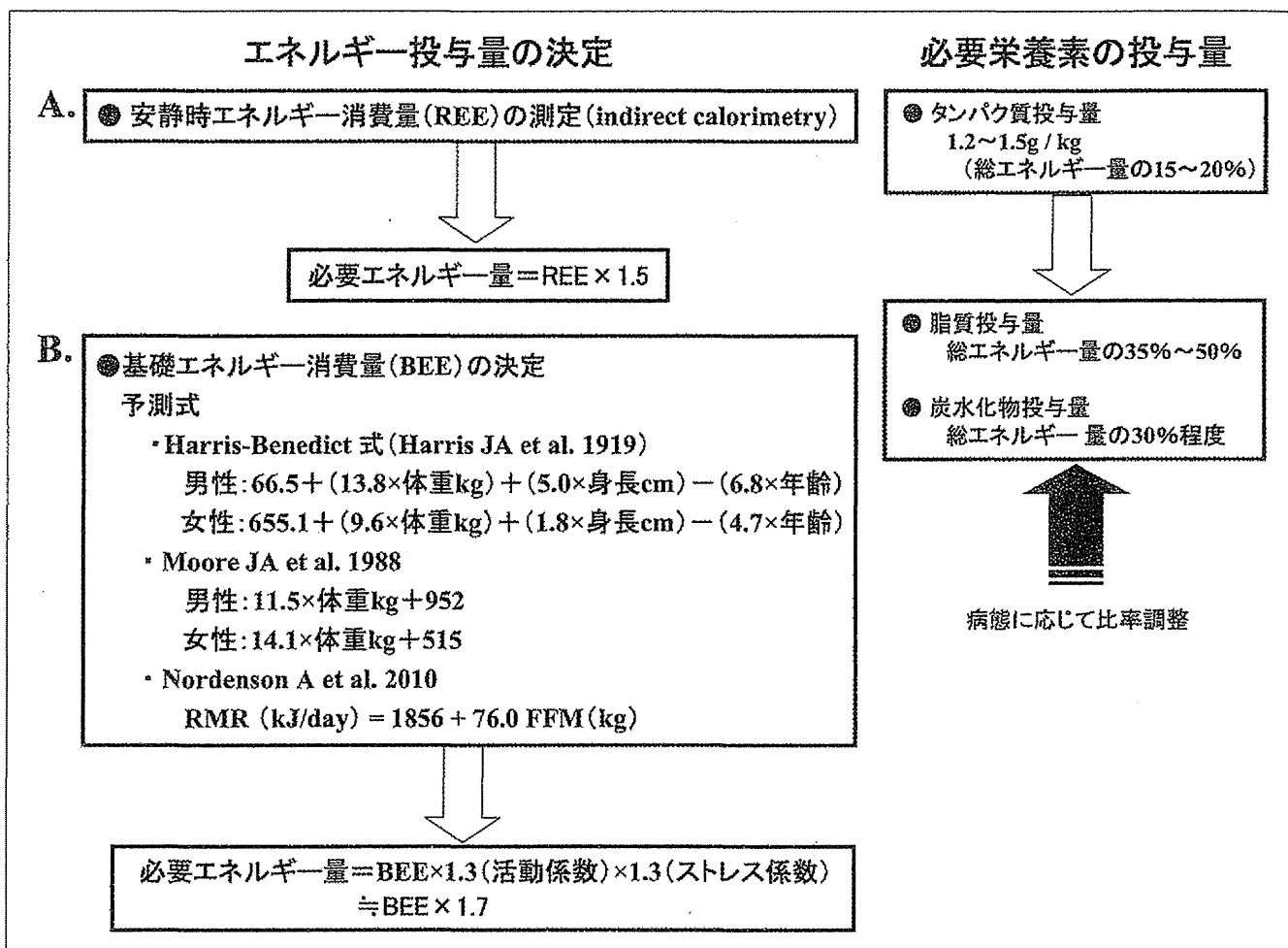


図3 栄養管理の実際

② 経腸栄養剤の選択

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。患者の換気能力、抗炎症作用、アミノ酸組成などが選択基準としてあげられる。

a) 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⁸⁾。プルモケア®-Exは、脂質のエネルギー比率が55%と高率であることから、投与を考慮する。一方、脂質は胃内での停留時間が長いと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良いと考えられる²⁾。

b) 抗炎症作用からみた選択

ω -3系脂肪酸はNuclear factor kappa B(NF- κ B)を制御して炎症性サイトカインの産生を抑制するとともに炎症性エイコサノイドの産生も抑制する。 ω -3系脂肪酸強化栄養剤であるラコール®NF配合経腸用液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による運動耐容能の改善¹⁴⁾が報告されている。 ω -3系脂肪酸の含有量の多いプロシユア®も今後有効性を検討する必要がある。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。 ω -3系脂肪酸に加えてCoQ₁₀を強化したライフロン®-QL(400kcal/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。最近、 ω -3系脂肪酸およびビタミンAの含有率の高い栄養剤(エネルギー比率:炭水化物60%、脂肪25%、タンパク質15%)と、在宅での低強度運動療法の併用効果が報告された¹⁵⁾。12週間の併用療法により、患者教育のみのコントロール群と比較し、血清hsCRP、IL-6、IL-8、

TNF- α 濃度の有意な低下が認められている。

c) アミノ酸組成からみた選択

BCAAには異化抑制やタンパク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[®]配合内用剤(300～600kcal/日)を12か月間投与し、体重、LBM、内臓タンパク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⁷⁾。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II(セカンド)(200kcal/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¹⁶⁾。

d) 摂食調節からみた選択

胃組織より分泌されるグレリンは28個のアミノ酸から

なり、3番目のセリン残基の側鎖が脂肪酸であるオクタン酸に修飾されている。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)を介して強力に成長ホルモンの分泌を促し¹⁷⁾、視床下部弓状核に存在するneuroptide-Y(NPY)ニューロンを介して摂食亢進作用を示す。オクタン酸の含有量が多い栄養剤の投与によってグレリンの血中濃度の上昇とともに、BMIや内臓タンパクの増加、食欲の改善が認められている¹⁸⁾。

おわりに

呼吸器疾患における栄養療法は近年ますます注目されるようになってきている。慢性呼吸不全においてはCOPDが基礎疾患として最も高頻度であり、栄養治療に関する多くの検討が行われている。しかし、大規模研究に基づいて確立されたエビデンスはほとんどなく、各種ガイドラインにおいても推奨度の高い記載は少ない。今後のさらなる研究成果の集積を期待したい。

参考文献

- 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 website (www.goldcopd.com), 2010.
- 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) 吉川雅則、山内基雄、山本佳史ほか. 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. 247-251、2009.
- 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 23: 67-78、2004.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) Ries AL, Bauldoff GS, Carlin BW, et al. Pulmonary rehabilitation at ACCP/AACVPR evidence-based clinical practice guidelines. Chest 131: 4S-42S, 2007.
- 8) 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.
- 9) Anker SD, John M, Pedersen PU, et al. ESPEN Guidelines on enteral nutrition: Cardiology and pulmonology. Clin Nutr 25: 311-318, 2006.
- 10) A.S.P.E.N. Board of Directors and The Clinical Guidelines Task Force: Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. JPEN 26: 63SA-65SA, 2002.
- 11) 日本呼吸ケア・リハビリテーション学会呼吸リハビリテーション委員会、日本呼吸器学会ガイドライン施行管理委員会、日本リハビリテーション医学会診療ガイドライン委員会・呼吸リハビリテーションガイドライン策定委員会 他: 呼吸リハビリテーションマニュアルー患者教育の考え方と実践ー, 照林社、東京、2007.
- 12) Moore JA, Angelillo VA. Equation for the prediction of resting energy expenditure in chronic obstructive lung disease. Chest 94: 1260-1263, 1988.

- 13) Nordenson A, Grönberg AM, Hulthén L, et al. A validated disease specific prediction equation for resting metabolic rate in underweight patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 5: 271-276, 2010.
- 14) Broekhuizen R, Wouters EFM, Creutzberg EC, et al. Polyunsaturated fatty acids improve exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 60: 376-382, 2005.
- 15) Sugawara K, Takahashi H, Kasai C, et al. Effects of nutritional supplementation combined with low-intensity exercise in malnourished patients with COPD. *Respir Med* 104: 1883-1889, 2010.
- 16) 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.
- 17) Kojima M, Hosoda H, Date Y, et al. Ghrelin is a growth-hormone releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 402: 656-660, 1999.
- 18) Ashitani J, Matsumoto M, Nakazato M. Effect of octanoic acid-rich formula on plasma ghrelin levels in cachectic patients with chronic respiratory disease. *Nut J* 8: 25, 2009.

「日本医事新報」別刷（第4610号） 2012年9月1日発行

COPD(慢性閉塞性肺疾患)の 栄養管理

奈良県立医科大学内科学第二講座

准教授 吉川 雅 則

教授 木 村 弘

COPD(慢性閉塞性肺疾患)の 栄養管理

奈良県立医科大学内科学第二講座 ¹⁾准教授 ²⁾教授

¹⁾吉川雅則 ²⁾木村 弘

summary

全身性疾患である COPD において、栄養障害は予後や病態に影響を及ぼす重要な併存症であり、適切な栄養管理が必要不可欠と考えられる。栄養治療の有効性や手法に関するエビデンスは確立されていないが、除脂肪体重の増加を主眼とした蛋白同化作用や全身性炎症の抑制作用を有する治療法が求められている。栄養補給療法と運動療法の併用やグレリンの有効性が期待されている。

key words

COPD, 栄養補給療法, 全身性炎症, グレリン

はじめに

慢性呼吸不全において栄養障害の合併が病態や予後に悪影響を及ぼすことは以前より指摘されており、主として慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease ; COPD) において栄養学的側面からの研究が進められてきた。近年、COPD が様々な併存症を伴う全身性疾患であるとの認識¹⁾²⁾が広まるとともに栄養管理に対する注目が高まっている。また、栄養サポートチーム (nutritional support team ; NST) の普及とともに、呼吸器疾患患者も栄養治療介入の対象となる機会が増加している。しかし、呼吸器疾患における栄養治療の方法や有効性に関するエビデンスは確立されていない。

本稿では、各種ガイドラインにおける記載を踏まえ、経腸栄養剤を用いた栄養補給療法について解説し、グレリンを用いた新規治療にも言及する。

COPDにおける栄養障害

(1) 栄養障害の頻度と特徴

平成20年度に呼吸不全に関する調査研究班 (三嶋理晃班長) において我々が行った調査³⁾では、軽症・中等症 COPD 患者が約7割を占め、body mass index (BMI) が20 kg/m²未滿の体重減少は約30%の患者に見られた。また、体重減少は閉塞性換気障害の重症度と関連しており、対標準1秒量 (%FEV₁) が30%未滿の最重症患者では約60%と高率に体重減少が認められた。

一方、欧米における体重減少は我が国よりも低率であり、COPDに関する国際的ガイドラインである Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)¹⁾では、中等症ないし重症 COPD 患者の約25%に体重減少が見られると記載されている。

安定期の COPD 患者においては、脂肪量 (fat mass ; FM) や筋蛋白量の指標となる除

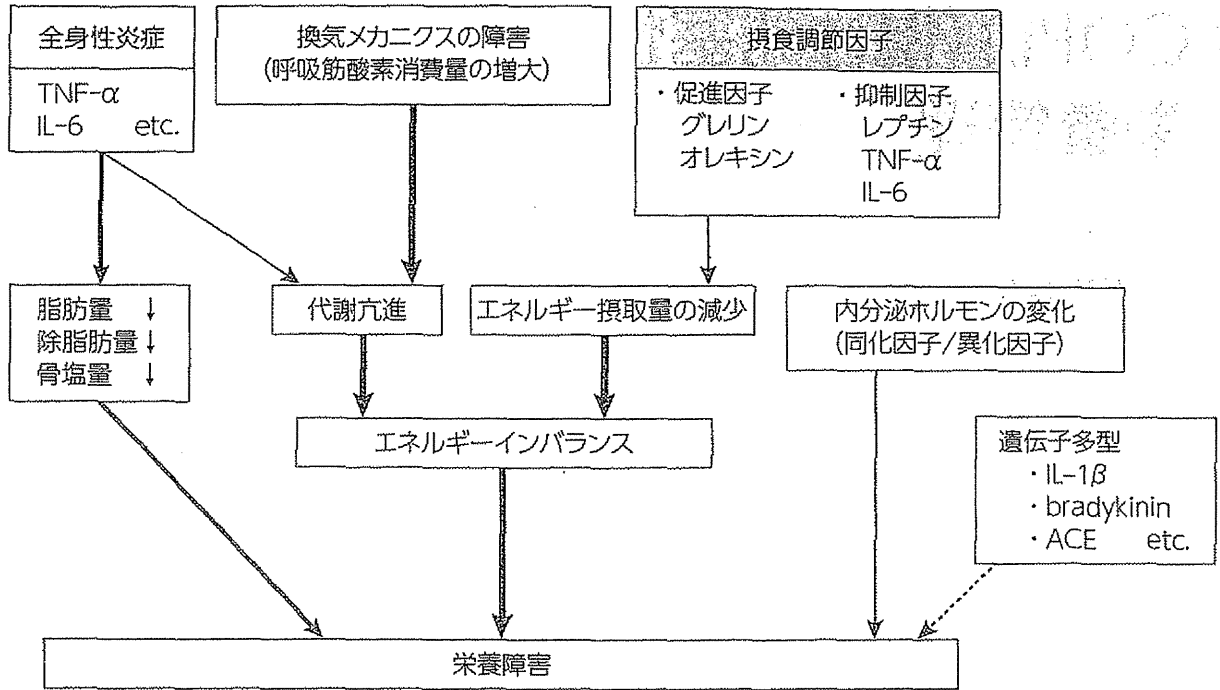


図1 COPDにおける栄養障害のメカニズム

ACE : アンジオテンシン変換酵素

脂肪体重 (lean body mass ; LBM) の減少に加えて、骨塩量 (bone mineral content ; BMC) の減少が認められる。FMの減少は軽度の体重減少 [80% ≤ % 標準体重 (ideal body weight ; 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⁴⁾。

内臓蛋白では安定期には血清アルブミンに有意差を認めず、半減期の短い 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 acid ; BCAA) の低下に基づくBCAA/芳香族アミノ酸 (aromatic amino acid ; AAA) 比の低下を認める。すなわち、安定期COPD患者はRTPの低下とアミノ酸インバランスを伴うマラスムス型の蛋白・エネルギー栄養障害 (protein energy malnutrition ; PEM) を呈している⁴⁾。

(2) 栄養障害の原因

COPDにおける栄養障害には多くの要因が複合的に関与している。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重要と考えられる⁵⁾ (図1)。栄養管理においては、これらのメカニズムを踏まえた対策が必要となる。全身性炎症は栄養障害のみならず、骨格筋機能障害、骨粗鬆症、心血管疾患、代謝性疾患など多くの併存症の基盤病態となっており、全身性炎症の抑制が重要な課題となっている⁶⁾。

(3) 体成分の変化と病態の関連

LBMは、閉塞性換気障害 (FEV₁低下) や肺過膨張 [RV (residual volume) / TLC (total lung capacity) 上昇] などの呼吸機能指標や呼吸筋力と相関を示し⁴⁾、最大酸素摂取量 (V̇O₂max) や6分間歩行距離の規定因子とな

表1 日本静脈経腸栄養学会 (JSPEN) のガイドライン

1. 慢性閉塞性肺疾患あるいは急性呼吸窮迫症候群 (acute respiratory distress syndrome; ARDS) の患者は栄養学的リスクを有している。栄養アセスメントを実施し、必要な症例に対して栄養管理計画書を作成する (B-II)。
2. 慢性閉塞性肺疾患などの呼吸器疾患患者に対しては十分なエネルギーと蛋白を投与する (A-II)。
3. 明らかな二酸化炭素蓄積のある患者のエネルギー源としては、炭水化物の過剰投与を避け、脂肪の比率を高くする (B-II)。
4. 慢性呼吸不全症例には、脂肪の含有量が多い経腸栄養剤の使用が推奨される (B-II)。
5. 呼吸器疾患患者では、血清中のリン濃度を厳密にモニターする (B-II)。

・推奨のランク付け

A：強く推奨する，B：一般的に推奨する，C：任意でよい

●臨床研究論文のランク付け

- I：最低1つのRCTやmeta-analysisによる実証
- II：RCTではない比較試験，コホート研究による実証
- III：症例集積研究や専門家の意見

([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, p3, p38, 2006, 南江堂] より許諾を得て抜粋し転載)

る。したがって、COPDでは栄養障害に伴うLBMの減少が生理機能の低下やそれに伴う生活の質 (quality of life; QOL) の低下に直結する。

一般的に骨粗鬆症やそれに伴う骨折は高齢者のQOLを低下させるが、COPDにおいて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⁾²⁾。

栄養管理のエビデンスと実際

(1) 栄養管理のエビデンス

GOLDには、COPDにおいて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およびLBMは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¹⁾。

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⁷⁾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あるため推奨はできない、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している。

日本静脈経腸栄養学会 (JSPEN) のガイドライン⁸⁾では、十分なエネルギーと蛋白の補給を強く推奨し、エネルギー源として脂肪の有用性を強調している (表1)。

欧州静脈経腸栄養学会 (ESPEN) および米国静脈経腸栄養学会 (ASPEN) のガイドライン^{9) 10)}においても、栄養治療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 (表2)。

(2) 栄養治療の原則

COPD重症例や栄養障害が高度な例では栄養治療の効果が低下するため、食事指導を含めた早期の栄養学的介入が考慮されるべきであり、多職種からなるNSTによる介入が望ましい。体重減少患者 (% IBW < 90% あ

表2 欧米のガイドライン

●欧州静脈経腸栄養学会 (ESPEN) のガイドライン

- ・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 (推奨レベルB)。
- ・食後の呼吸困難や腹部膨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 (推奨レベルB)。
- ・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 (推奨レベルB)。

(エビデンスカテゴリー：A～Cの3段階)

●米国静脈経腸栄養学会 (ASPEN) のガイドライン

- ・COPDあるいはARDSの患者は栄養学的なリスクを有している (B)。
- ・過剰なエネルギー量を投与しない (B)。
- ・炭水化物や脂肪などの成分を修飾した経腸栄養剤を日常的に使用しない (B)。
- ・早期のARDSには ω 3系脂肪酸を含有する経腸栄養剤が有用 (B)。
- ・水分制限が必要なARDS患者には水分含量を抑えた栄養剤を使用 (B)。
- ・血清中のリン濃度を厳密にモニターする (B)。

(エビデンスカテゴリー：A～Cの3段階)

ARDS：acute respiratory distress syndrome (急性呼吸窮迫症候群)

・エビデンスカテゴリー

A：RCTあり

B：RCTではない比較試験あり

C：専門家の意見やコンセンサス

(文献^{9) 10)}より作成)

るいはBMI < 20 kg/m²)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2)¹¹⁾。

運動療法施行時にはエネルギーイン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) 栄養管理の実際 (図3)

総エネルギー投与量は通常、実測安静時エネルギー消費量の1.5倍に設定される。また、

予測式より求めた基礎エネルギー消費量(basal energy expenditure; BEE)に活動係数1.3とストレス係数1.3を乗じて求める方法もある。予測式として一般的にはHarris-Benedict式が用いられているが、過小評価する可能性が指摘されている。

Mooreら¹²⁾やNordensonら¹³⁾によるCOPD患者を対象とした予測式も考案されている。脂質と炭水化物の投与量は、換気障害の重症度によって調整する。

(4) 栄養補給療法

<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カ月以上の継続を目標とする。明らかな栄養状態の改善が得られない場合でも、

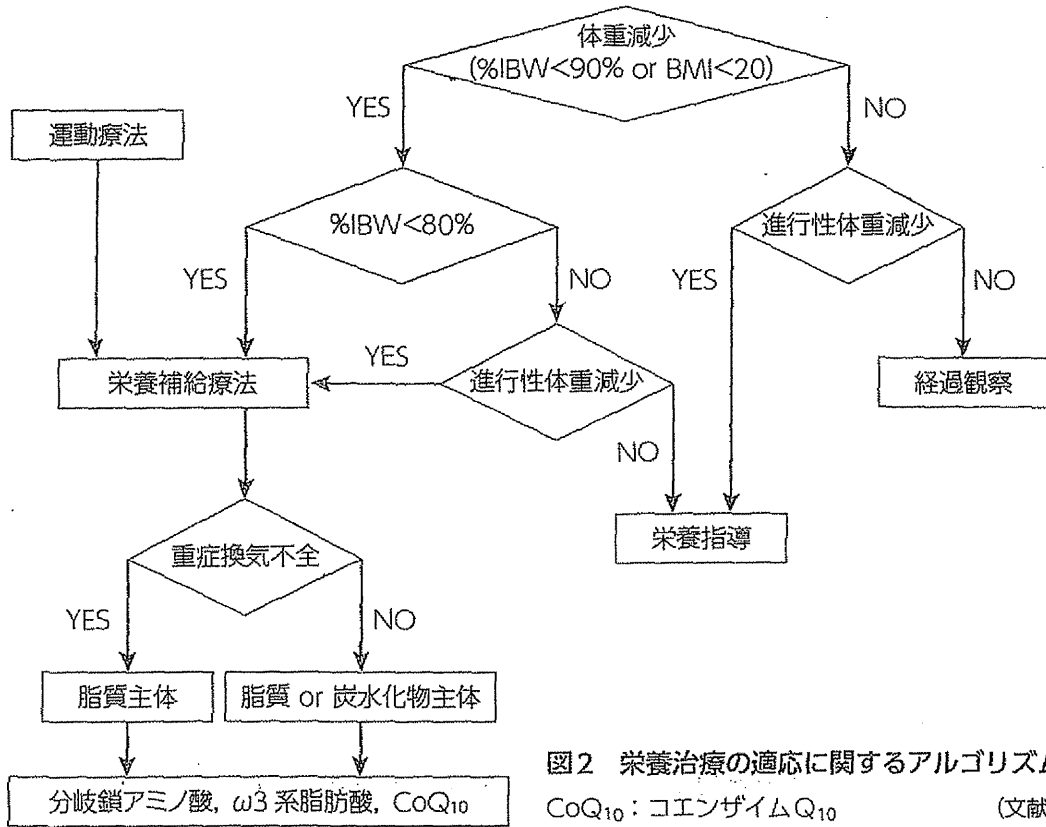


図2 栄養治療の適応に関するアルゴリズム
CoQ10：コエンザイムQ10 (文献¹¹⁾より引用)

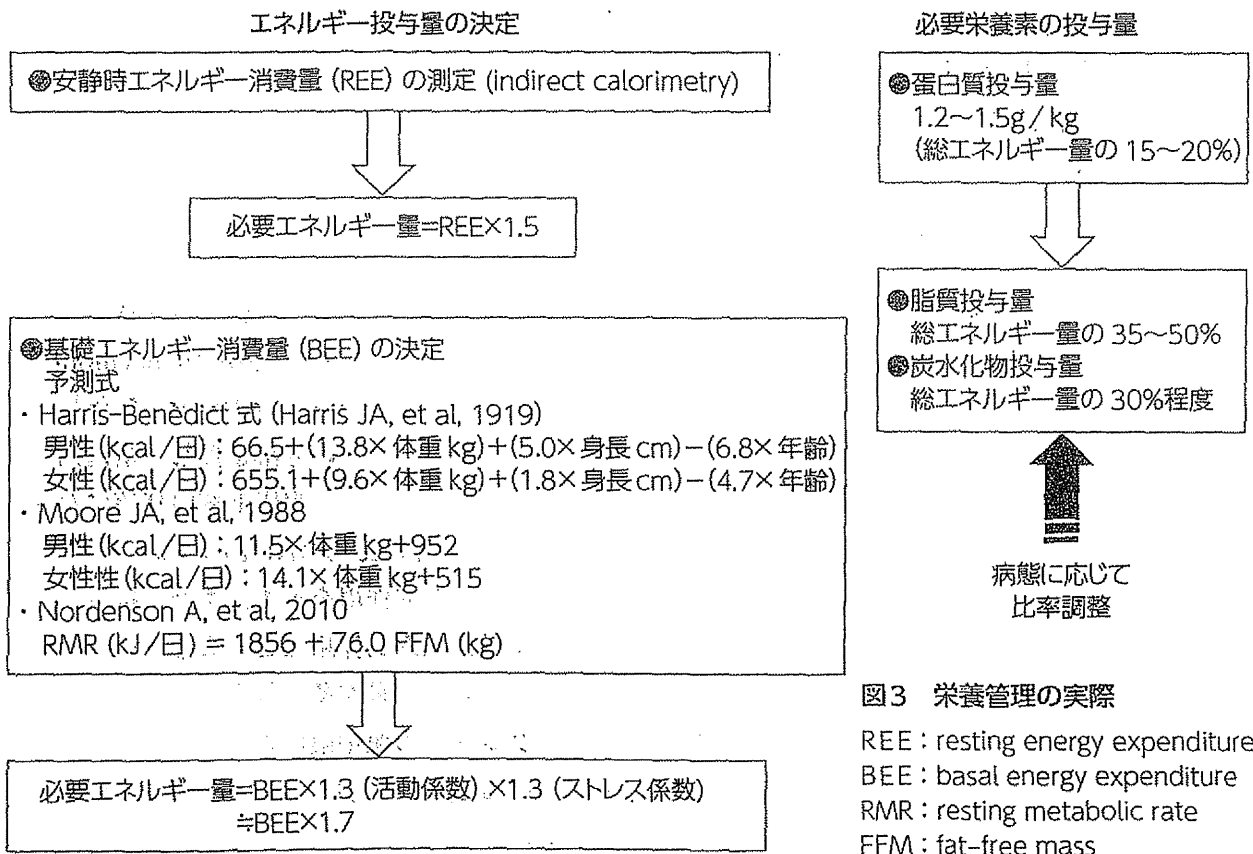


図3 栄養管理の実際

REE : resting energy expenditure
BEE : basal energy expenditure
RMR : resting metabolic rate
FFM : fat-free mass

栄養障害の進行を抑制する目的で可能な限り継続する⁵⁾。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。

<経腸栄養剤の選択>

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。患者の換気能、抗炎症作用、アミノ酸組成などが選択基準として挙げられる。

①患者の換気能から見た選択

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が有用と考えられる⁸⁾。一方、脂質は胃内での停留時間が長いこと横隔膜運動を低下させる要因となり、腹部膨満感と労作時呼吸困難が悪化する可能性も指摘されている。しかし、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²⁾。

②抗炎症作用から見た選択

ω 3系脂肪酸は、nuclear factor kappa B (NF- κ B) を制御して炎症性サイトカインの産生を抑制するとともに炎症性エイコサノイドの産生も抑制する。 ω 3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、 ω 3系脂肪酸のサプリメントによる運動耐容能の改善が報告されている。

コエンザイム Q₁₀ (CoQ₁₀) は細胞内ミトコンドリアでアデノシン三リン酸 (ATP) 産生に関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。

最近、 ω 3系脂肪酸およびビタミン A の含有率の高い栄養剤 (エネルギー比率: 炭水化

物 60%, 脂肪 25%, 蛋白質 15%) と、在宅での低強度運動療法の併用効果が報告された¹⁴⁾。12週間の併用療法により、患者教育のみのコントロール群と比較し血清 hs(高感度) CRP, IL-6, IL-8, TNF- α 濃度の有意な低下が認められている。

③アミノ酸組成から見た選択

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 濃度の低下が見られることから、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) 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⁴⁾。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¹⁵⁾。

④摂食調節から見た選択

胃組織より分泌されるグレリンは 28 個のアミノ酸からなり、3 番目のセリン残基の側鎖が脂肪酸であるオクタン酸に修飾されている。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) を介して強力に成長ホルモンの分泌を促し、蛋白同化作用を示す。同時に、視床下部弓状核に存在する neuropeptide-Y (NPY) ニューロンを介して摂食亢進作用を示す。また、抗炎症作用や交感神経抑制作用なども有している。オクタン酸の含有量が多い経腸栄養剤投与によって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。

(5) グレリン投与

最近、我々は体重減少を呈するCOPD患者に対して、呼吸リハビリテーションに加えてグレリンの反復投与(2 μ g/kg)とプラセボ(生理食塩水)を用いた多施設二重盲検比較試験を行った。グレリンは3週間にわたり朝夕食前に静脈内投与を行った。その結果、投与後第3週で得られた6分間歩行距離の延長効果を第7週まで持続させ、第7週でQOLおよび呼吸筋力を改善させた。これによりグレリンの運動能や健康関連QOL(health-related QOL; HRQoL)に対する有効性が示唆された¹⁶⁾。

おわりに

COPDに対する栄養治療は近年ますます注目されるようになってきている。しかし、大規模臨床研究に基づいて確立されたエビデンスはほとんどなく、各種ガイドラインにおいても推奨度の高い記載は少ない。経腸栄養剤を用いた栄養補給療法と運動療法の併用やグレリンの臨床応用など、今後のさらなる研究成果の集積が必要と考えられる。

◎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 2011). GOLD website <www.goldcopd.com>.
- 2) 日本呼吸器学会COPDガイドライン第3版作成委員会編: 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) 吉川雅則, 他: 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 呼吸不全に関する調査研究班平成20年度研究報告書, 2009, p247.
- 4) 吉川雅則: 呼吸 23:67, 2004.
- 5) 吉川雅則, 他: 呼吸と循環 55:997, 2007.
- 6) 木村 弘: 日内会誌 100:2496, 2011.
- 7) Ries AL, et al: Chest 131(5 Suppl):4S, 2007.
- 8) 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.
- 9) Anker SD, et al: Clin Nutr 25:311, 2006.
- 10) ASPEN Board of Directors and the Clinical Guidelines Task Force: JPEN J Parenter Enteral Nutr 26(1 Suppl):1SA, 2002.
- 11) 日本呼吸ケア・リハビリテーション学会呼吸リハビリテーション委員会, 他編: 呼吸リハビリテーションマニュアル—患者教育の考え方と実践, 照林社, 東京, 2007.
- 12) Moore JA, et al: Chest 94:1260, 1988.
- 13) Nordenson A, et al: Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 5:271, 2010.
- 14) Sugawara K, et al: Respir Med 104:1883, 2010.
- 15) Kubo H, et al: Asia Pac J Clin Nutr 15:551, 2006.
- 16) Miki K, et al: PLoS One 7:e35708, 2012.

2000

Medical Practice

2012 vol. 29 no. 9

COPD

山本佳史・吉川雅則・木村 弘

東京 文光堂 本郷

COPD

山本佳史・吉川雅則・木村 弘

奈良県立医科大学内科学第二講座/やまもと・よしあみ よしかわ・まさのり きむら・ひろし

はじめに

慢性閉塞性肺疾患 chronic obstructive pulmonary disease (COPD)は主として喫煙により肺に異常な炎症反応が生じ、その結果慢性かつ進行性の気流制限をきたす呼吸器疾患である¹⁾。近年では、肺のみならずさまざまな併存症を伴う全身性疾患として認識されるようになった。COPDの国際的なガイドラインであるGlobal Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)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記載されている¹⁾。栄養障害は高率に認められる併存症であり、呼吸機能や運動耐容能などの病態と関連するとともに、全身性炎症や骨格筋機能障害などとも密接に関連している。また、体重は呼吸機能障害の重症度とは独立した予後因子であり、適切な栄養管理はCOPDの治療において必要不可欠な要素となっている。

栄養評価

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)。

1. 必須の評価項目

身体計測では、%ideal body weight (%IBW)とbody mass index (BMI)が最も簡便な指標である。%IBWが90~110%を正常体重、90%未満を体重減少とし、80~90%を軽度減少、70~80%を中等度減少、70%未満を高度減少としている。食習慣や食事を妨げる要因として、摂食時の息切れや腹部膨満の有無、咀嚼や嚥下の状態に関する評価も必要となる。

2. 行うことが望ましい評価項目

食事調査による実際の栄養摂取量の評価も重要である。安静時エネルギー消費量 resting energy expenditure (REE)は、年齢をマッチさせた健常対照者の約130%と増大しており代謝亢進が認められる³⁾。REEの増大は閉塞性換気障害や呼吸筋力の低下と相関しており、mechanical disadvantageに基づく呼吸筋酸素消費量の増大が主因と考えられる⁴⁾。身体計測値では上腕三頭筋部皮下脂肪厚 triceps skin fold thickness (TSF)や上腕筋囲 arm muscle circumference (AMC)の低下が認められる。血清アルブミンは、栄養評価に最も汎用されている指標であるが、静的アセスメントといわれ、蛋白代謝異常の鋭敏な指標とはならない。安定期のCOPD患者ではほとんどの場合低

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: $AMC = AC - \pi \times TSF$), 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

(文献2)より引用)

BMI: 低体重 < 18.5, 標準体重 18.5~24.9, 体重過多 25.0~29.9

- 体重減少は、COPDによる気流制限とは独立した予後因子となる。
- COPD患者では、REEが増大しており代謝亢進状態である。
- 除脂肪体重(LBM)は呼吸機能や呼吸筋力、運動耐容能と相関する。

下がみられない。

3. 可能であれば行う評価項目

bioelectrical impedance analysis (BIA)や dual energy X-ray absorptiometry (DXA)を用いた体成分分析が行われている。脂肪量 fat mass (FM)の減少は軽度体重減少($80\% \leq \%IBW < 90\%$)から認められ、除脂肪体重 lean body mass (LBM)や骨塩量 bone mineral content (BMC)の減少は中等度異常の体重減少で明らかとなる⁴⁾。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)の有意な低下によるBCAA/芳香族アミノ酸 aromatic amino acids (AAA)比の低下を認める。免疫能は、総リンパ球数、遅延型皮膚反応、リンパ球幼若化反応などが指標となり、栄養障害が呼吸器感染症による増悪のリスクファクターとなる。COPDではこのような、アミノ酸インバランスとRTPの低下を伴うマラスムス型の蛋白・エネルギー栄養障害 protein energy malnutrition (PEM)を呈している⁴⁾。

%IBWとLBMは閉塞性換気障害や肺拡散障害、肺過膨張の指標と相関を認め、LBMは呼吸筋力や骨格筋力とも相関を示す。また、LBMは運動耐容能の指標である最大酸素摂取量($\dot{V}O_2 \max$)や6分間歩行距離の運動能規定因子であり、health-related quality of life (HRQOL)とも相関している。

栄養管理の基本●

1. 栄養治療の適応

重症例や栄養障害が高度な例では栄養治療の有効性が低下するため、食事指導を含めた早期介入が望ましい。%IBWが90%未満($BMI < 20 \text{ kg/m}^2$)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導入する。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1)⁵⁾。運動療法施行時には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⁾。

2. 投与エネルギー

エネルギー消費量にみあう十分なエネルギー量の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⁵⁾。REEの予測式は種々考案されているが、通常Harris-Benedictの式から算出される。炭水化物はエネルギー源として最も利用されやすいが、過剰投与による炭酸ガス産生量の増加が換気系の負荷となるため、摂取総カロリーの50%以内にすべきとの意見もある。また、脂質の呼吸商は0.7と糖質の1.0よりも低く、炭酸ガス産生量が少ないため換気系への負荷は軽減される。しかし、アメリカ静脈経腸栄養学会(ASPEN)のガイドライン⁶⁾などでは総カロリー量が適切であれば、主栄養素間の比率を調整しても炭酸ガス産生量には影響がないとしている。

食事指導と具体的な栄養補給療法●

1. 食事指導

COPDでは食後に腹部膨満感や呼吸困難を訴えることが多い。食事は可能な範囲で4~6回の分食として、1回あたりの食事を少なくする。腹満に対して消化管機能調整薬が有効なこともある。消化管でガスを発生しやすい食物や炭酸系飲料水の摂取はできるだけ避ける。肺性心の合併による浮腫があれば、塩分は7~8g/日に制限する。利尿薬内服中にはカリウムの補給に留意する。

筋蛋白量の保持には、十分なエネルギーと蛋白

- 重症 COPD や高度栄養障害例では栄養治療の有効性が低下するため、食事指導を含めた早期介入が望ましい。
- 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る。
- 運動療法施行時には栄養補給療法を併用する必要がある。

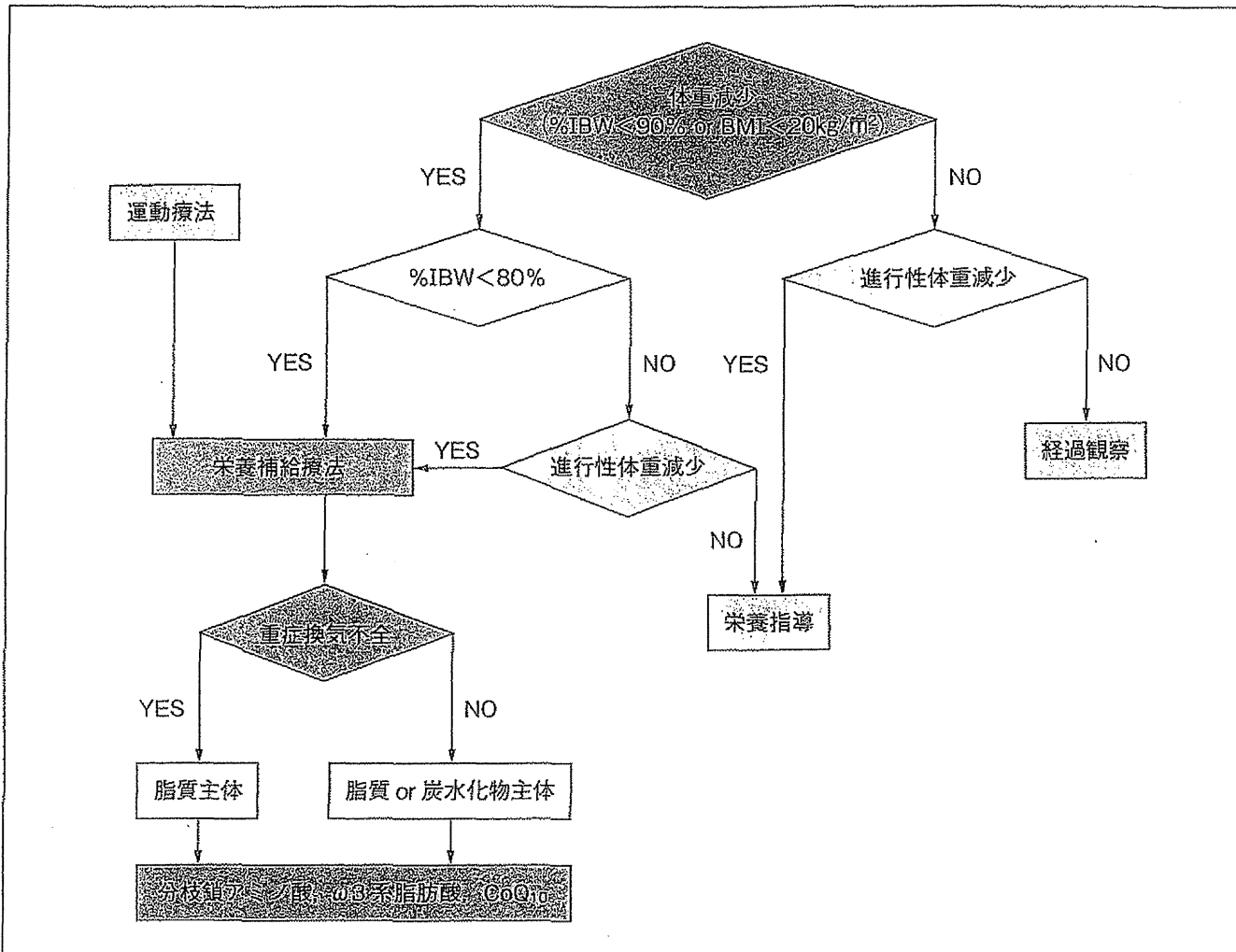


図1 栄養治療の適応に関するアルゴリズム
(文献5)より引用)

源の摂取が必要である。プロテインスコアの高い良質の蛋白質や、BCAA含有率が高い食品の積極的な摂取が勧められる。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に重要であり十分に摂取する。その中でも、ASPENのガイドライン⁶⁾では、呼吸筋の収縮力を維持するためにリンの必要性を強調している。また、COPDには骨粗鬆症の合併頻度が高く、カルシウムの摂取も重要で

ある。微量元素やビタミン類の補給にはサプリメントの利用も考慮する。

消化器疾患の合併症として消化性潰瘍や胃食道逆流症 gastroesophageal reflux disease (GERD) が認められ、食思不振や腹満の原因となる場合がある。これらの消化器症状にはメチルキサンチン、 β_2 刺激薬、ステロイド薬などの治療薬が関与している可能性もある。

また、抑うつも高頻度に合併することが知られ

- 食後に腹部膨満感や呼吸困難がある場合、4～6回の分食として1回あたりの食事摂取量を少なくする。
- 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の投与を考慮する。

ており、食事摂取量の低下に関与することが推測される。これら要因についても必要に応じて対策を講じることも重要である。

2. 具体的な栄養補給療法

a. 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RQの小さい脂質を主体とする栄養剤の投与を考慮する。脂質主体の栄養剤としてプルモケア[®]-EXやライフロン[®]-QLなどが適している。著しい換気障害がなければ炭水化物主体、脂質主体にかかわらず十分なカロリー補給を最優先する。炭水化物主体の栄養剤ではエレンタール[®]やエンシュア・リキッド[®](エンシュア[®]・H)などが使用されている。

b. 抗炎症作用からみた選択

COPD患者では安定期においても血中の炎症性サイトカインは高値であり、体重減少患者では体重正常患者よりも顕著な全身性炎症が認められる。ω3系脂肪酸は転写因子であるnuclear factor kappa B (NF-κB)を制御して炎症性サイトカインの産生を抑制し、さらにプロスタグランジンE₂やトロンボキサンA₂などの炎症性エイコサノイドの産生も抑制する。ω3系脂肪酸強化栄養剤であるラコール[®](400 kcal/日)の長期投与で、栄養状態や運動能の改善と同時に、気道炎症や全身性炎症の抑制が認められている。また、ω3系脂肪酸に加えてコエンザイム coenzyme (Co) Q₁₀を強化したライフロン[®]-QL(400 kcal/日)の投与によるBMIとLBMの増加および呼吸筋力とSpO₂の改善が認められている。CoQ₁₀は細胞内ミトコンドリアでATP産生に関与する補酵素であり、抗酸化作用が報告されている。ライフロン[®]-Q₁₀(200 kcal/日)の3ヵ月間の投与では、BMIとLBMに変化はみられなかったが、蛋白質充足率の改善やヘモグロビリンの増加が報告されている。

c. 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。BCAAを8～16g強化したエレンタール[®](300～600 kcal/日)の投与により、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⁴⁾。またFischer比が40とBCAAが強化されたヘバス[®]の投与が呼吸筋力、下肢筋力、運動能を改善し、呼吸リハビリテーション施行時の栄養状態の維持にも有用であることが報告されている。

d. 摂食調節からみた栄養治療

最近、われわれは体重減少を認めるCOPD患者に対するグレリンの反復投与と呼吸リハビリテーションの併用効果を報告した⁷⁾。グレリンは成長ホルモンの分泌促進を介する蛋白同化作用に加え、摂食亢進作用、抗炎症作用や交感神経抑制作用など多彩な生理活性を有している。グレリンとプラセボを用いた多施設二重盲検比較試験の結果では、グレリン投与は、投与後第3週で得られた6分間歩行距離の延長効果を第7週まで持続させ、第7週でHRQOLおよび呼吸筋力を改善させた。これよりグレリンの運動能やHRQOLに対する有効性が示唆された⁷⁾。

おわりに●

COPDにおける栄養障害には、代謝亢進や全身性炎症、内分泌ホルモンの分泌動態などが複合的に関与している。予後の改善を目的とした場合、呼吸器疾患としての管理・治療に加えて、これら多様な原因に着目した包括的な治療戦略の確立が求められる。

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 website (www.goldcopd.com), 2006

- 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) Yoneda, T. et al.: Plasma levels of amino acids and hypermetabolism in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Nutrition 17: 95-99, 2001

- 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 23: 67-78, 2004
- 5) 吉川雅則ほか: 呼吸器疾患における栄養管理の実際. 呼吸と循環 55: 997-1005, 2007
- 6) A.S.P.E.N. Board of Directors and The Clinical Guidelines Task Force: Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. JPEN 26: 63 SA-65 SA, 2002
- 7) Miki, K. et al.: Ghrelin treatment of cachectic patients with chronic obstructive pulmonary disease: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. PLoS One. 2012; 7(5): e35708. Epub 2012 May 1

好評シリーズ!

呼吸器 common disease の診療

呼吸器領域で日常よく遭遇する疾患の診療をブランクイン別記にまとめたシリーズ

呼吸器 common disease の診療

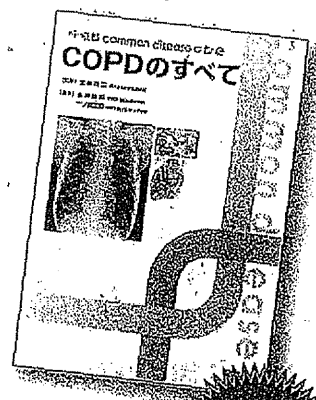
COPD のすべて

【監修】 工藤翔二 日本医科大学名誉教授

【編集】 永井厚志 東京女子医科大学教授

一ノ瀬正和 和歌山県立医科大学教授

「肺の生活習慣病」と言われる COPD を取り巻く状況は、病態概念・治療法の研究から、医療制度の改革などの臨床環境まで、大きく変化した。このような現状を鑑みて、本書では COPD の最新の知識を整理し適切な診断・治療を行うべく、基礎から臨床までを網羅的にカバーし、わかりやすく充実した内容を目指した。執筆陣には、各分野における第一人者を揃えて丁寧に解説した。



好評
発売中!

◎B5判・348頁・2色刷(1部4色刷) / 定価 12,600円(本体12,000円+税5%)

ISBN978-4-8306-1728-7



<http://www.bunkodo.co.jp>

〒113-0033 東京都文京区本郷7-2-7 / tel:03-3813-5478 / fax:03-3813-7241

COPD と 全 身 併 存 症

山本 佳史 吉川 雅則 木村 弘

月刊 臨 牀 と 研 究 別 冊

平成 24 年 8 月 発 行

第 89 卷 第 8 号