

COPD と栄養*

福岡 篤彦¹ 吉川 雅則² 木村 弘

COPD と栄養障害に関する最近の話題(ガイドラインを中心に)

① COPD における栄養研究の歴史

慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease; COPD) の栄養障害に関する研究の歴史は古く、1970 年代には呼吸不全と栄養障害の関連が研究されている。COPD の概念確立後は、呼吸不全のなかでも COPD に栄養障害が多いことに注目され研究が発展した。その後、1990 年代から各国で COPD のガイドラインが作成され、そのなかにも栄養障害との関連が記載されてきている。それらの集積に基づき GOLD 委員会により編纂されている最新の Global Initiative for Obstructive Lung Disease¹⁾ (最新版は 2011 年 12 月に up date されたので以後 GOLD 2011 とする) では安定期 COPD の管理に併存症のモニターの重要性を指摘しており、併存症としては表 1 に記載する項目を列挙している。改訂前の 2008 年版では悪液質・骨格筋の消耗・骨粗鬆症と栄養不良関連の 3 項目が systemic effect として挙げられていたが、今回の改定で骨粗鬆症のみになり、逆に心血管病変との併存が注目され、

それに伴いメタボリックシンドロームと糖尿病という過栄養の項目が取り上げられた。しかし、栄養不良が大きな問題であることには変わりなく、平成 20 年度の厚生労働省呼吸不全研究班 (班長: 三嶋理晃) の調査²⁾ でもやや軽症・中等症に偏った患者群 (約 7 割) ではあったが、body mass index (BMI) が 20 kg/m² 未満の体重減少が約 30% を占めていた。さらに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% 未満の最重症患者では約 60% と

表 1 COPD 併存症 (GOLD 2011) (文献¹⁾ より引用改変)

心・血管病変 (CVD)
虚血性心疾患 (IHD)
心不全 (HF)
心房細動 (AF)
高血圧症
骨粗鬆症
不安および抑うつ
肺癌
感染症
メタボリックシンドロームと糖尿病

* A Nutritional Aspect of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

¹ 吉野町国民健康保険吉野病院内科 (〒 639-3114 奈良県吉野郡吉野町丹治 130-1) Atsuhiko Fukuoka: Department of Internal Medicine Yoshino-cho National Health Insurance Yoshino Hospital² 奈良県立医科大学内科学第二講座 Masanori Yoshikawa, Hiroshi Kimura: 2nd Department of Internal Medicine, Nara Medical University

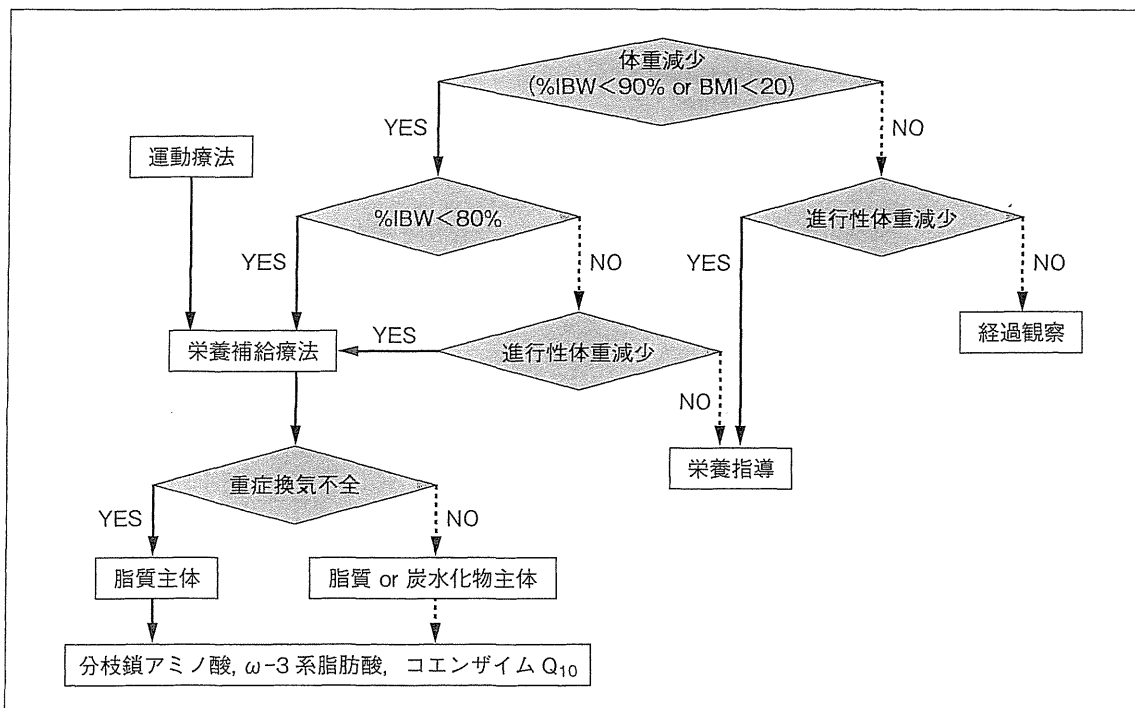


図1 栄養治療の適応に関するアルゴリズム

(日本呼吸器学会編：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，p 98，2009より引用)

高率に体重減少が認められている。

② ガイドラインによる異同

ガイドラインの記載には各々により多少記載の違いがある。日本呼吸器学会の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³⁾の栄養管理の部分では栄養アセスメントの重要性とそのアセスメントから経過観察群と栄養指導群および栄養治療群に分類するように記載されている(図1)。なかでも、体重減少を来している群と現在体重減少は認められなくても進行性に減少している場合には栄養治療を行う。そのとき栄養素としては、重症の換気不全を呈している(CO₂ retentionのある)場合は脂質の配合を増やして補給する。そうでなければ脂質主体か炭水化物主体のどちらを選択してもよいという記載になっている。そのうえで、筋蛋白崩壊を抑制する目的で分枝鎖アミノ酸付加や抗炎症作用に期待してω-3系脂肪酸およびコエンザイムQ₁₀(CoQ₁₀)などの付加的栄養素の効果にも注目した記述になっている。さらに日本静脈経腸栄養学会のガイドライン⁴⁾では表2のように提言している。これ

表2 日本静脈経腸栄養学会(JSPEN)のガイドライン(文献⁴⁾より引用改変)

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、炭水化物の過剰摂取を避け、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：最低一つの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

ら提言は米国静脈経腸栄養学会(American Society for Parenteral and Enteral Nutrition; ASPEN)のガイドライン⁵⁾に準拠しているが脂質主

表 3 ASPEN による呼吸不全に対する栄養治療の勧告(文献⁵⁾より引用, 著者和訳)

項目	推奨の度合
E. Selection of Appropriate Enteral Formulation	
E2 ARDS や重症の ALI の患者は抗炎症性の脂質(例えば ω -3 系の魚油, ルリデシヤ油)や抗酸化栄養素を考慮すべきである.	Grade A
H. Pulmonary failure	
H1 特に脂質を強化して, 炭水化物を抑えて呼吸商を操作して CO ₂ 産生を減らそうとする組成の栄養法は, ICU 入院中の呼吸不全の患者に対してルーチンに使用することは勧められない.	Grade E
H2 水分を制限した栄養価の高い濃厚な栄養組成は急性呼吸不全の患者に対して考慮すべきである.	Grade E
H3 血清リン濃度は必要に応じて適切にモニターされるべきである.	Grade E
推奨の度合	根拠の強さ
Grade A: 少なくとも 2 つの level I の研究が支持している	I: 大規模ランダム化試験で明解な結論
Grade B: 1 つの level I の研究が支持している	II: 小規模ランダム化試験で明解性に欠ける結論
Grade C: 少なくとも 1 つの level II の研究が支持している	III: ランダム化されていない同時の対照があるコホート研究
Grade D: 少なくとも 1 つの level III の研究が支持している	IV: ランダム化されていない同時でない対照があるコホート研究
Grade E: level IV または V のエビデンスで支持される	V: 症例集積, コントロールされていない研究, 専門家の意見

表 4a ESPEN による呼吸器疾患の栄養ガイドライン(文献⁶⁾より引用, 著者和訳)

項目	勧告	根拠の強さ
適応	・ COPD 患者で経腸栄養のみで有益であるという証拠は限定的である. 経腸栄養は運動や蛋白同化ホルモン投与との組み合わせで栄養状態と身体機能を改善する可能性がある.	Grade B
投与方法	・ 少量頻回の経口栄養投与(oral nutritional supplements; ONS)は食後の呼吸困難と満腹感を避け, コンプライアンスを向上させる.	Grade B
レジメの選択	・ 安定期 COPD 患者では, 標準的な高蛋白・高エネルギーの ONS に比べて, 脂質を強化して炭水化物を減量する疾患特異的レジメを用いた ONS がより有効であるという根拠はない.	Grade B

(エビデンスカテゴリー: A~C の 3 段階) A: RCT あり, B: RCT ではない観察研究あり, C: 専門家の意見.

表 4b ESPEN による呼吸器疾患の経静脈栄養ガイドライン(文献⁷⁾より引用, 著者和訳)

項目	勧告	根拠の強さ
背景	・ 重症 COPD 患者の 25~40% に栄養障害が存在する.	Grade B
	・ 呼吸不全患者特に COPD において体重や除脂肪体重の減少は独立して予後不良に関連する.	Grade B
適応	・ COPD 患者において消化管機能が低下している証拠はない. そこで経腸栄養は経静脈栄養より安価で重症合併症が少なく, 栄養補給の必要な COPD 患者の第 1 選択として考慮すべき方法である.	Grade B
	・ 経腸栄養に不耐な COPD 患者で経静脈栄養が有益である証拠は限られている. 限定的ではあるが, 運動と蛋白同化ホルモンの組み合わせで経静脈栄養は栄養状態と身体機能を改善することがある.	Grade C
静脈栄養の効果	・ 体重減少は身体障害や予後不良と関連しているが, 栄養補給の効果の検討の欠如から, 栄養補給によって予後が改善するとは言えない.	Grade B
レジメの選択	・ 安定期 COPD 患者で炭水化物主体の栄養補給は CO ₂ 負荷を増加させるのでエネルギー源の脂質を増加すべきである. しかし, どのような脂質が良いかは十分なエビデンスがない.	Grade B

体の栄養補給の優位性を強調している. ASPEN では呼吸器疾患に関して表 3 の 4 項目の記載があり, ARDS/ALI に関しては, ω -3 系の脂質の利用や, 抗酸化栄養素の使用を推奨している

(Grade A). また欧州静脈経腸栄養学会(European Society of Clinical Nutrition and Metabolism; ESPEN)のガイドライン^{6,7)}の要約を表 4a, b に示す. 蛋白同化ホルモンの使用にやや積極的

傾向があるように捉えられる。

コクラングループのCOPDに対する栄養補給に関するレビュー⁸⁾の最新 up date は2008年である。メタアナリシスではCOPDに対する栄養補給単独での有効性は証明されていない。選択され

ている論文を詳細に検討すると、解析対象数の不足と栄養補給の量的不足が指摘されうる。大規模・多施設・統一プロトコールによる研究が必要であり、今後の課題である。

COPD と栄養に関するトピックス

① 栄養補助食品の充実

栄養サポートチーム (nutrition support team; NST) の普及とともに栄養補助食品の充実がみられる。栄養剤としては保険適用になる医薬品と、食品に分類されるものに分けられる。経腸栄養剤の選択方法はどの側面からアプローチするのかが決定できる。

1. 換気能からみた選択

COPD の進行に伴い II 型呼吸不全を呈している場合、換気系への負荷を考えると、CO₂ 産生の少ない栄養素からエネルギーを摂取することが望ましい。そのため呼吸商 (respiratory quotient; RQ) の低い栄養素として脂質を選択することがある。栄養剤としてはその配合比を調整した製剤が商品化されている。

2. 抗炎症作用に着目した選択

n-3 系 (ω-3 系) の不飽和脂肪酸は魚に多く含まれ代表例はリノレン酸である。抗炎症作用・抗動脈硬化作用が注目されている脂質であり、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作用を持っている。それらを強化した栄養剤もある。また 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を有している。ω-3 系脂肪酸で運動能の改善や CoQ₁₀ 含有栄養剤による BMI や除脂肪量 (fat-free mass; FFM) の改善が報告されている。しかし多価不飽和脂肪酸 (polyunsaturated fatty acid; PUFA) を 8 週間のリハビリテーションと併用した報告⁹⁾では、運動能は改善をみたが、炎症性マーカー (CRP, IL-6, TNF-α) は改善しなかった。Sugawara ら¹⁰⁾は、抗炎症作用を有する ω-3 系脂肪酸、抗酸化ビタミン A, C および E を強化した栄養剤と低強度運動療法を併用した群と患者教育のみ行った群で比較検討している。栄養補給群では体

重、呼吸筋力、6 分間歩行試験、QOL の改善とともに血中 IL-6 や IL-8 の低下が認められたとしている。

② アミノ酸組成からみた選択

分枝鎖アミノ酸 (branched chain amino acid; BCAA) 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の亢進が知られている。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である。

③ グレリンと COPD

グレリン (ghrelin) は胃から分泌される成長ホルモン分泌促進因子受容体 (growth hormone secretagogue receptor; GHS-R) の内因性リガンドとして 1999 年に Kojima らにより発見¹¹⁾された。下垂体に存在する 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。

7 名 (男性 5 名, 女性 2 名) の COPD 患者に対して行われたオープンラベルのパイロットスタディー¹²⁾では、3 週間のグレリン投与で摂食量、体重、除脂肪体重が有意な増加を示し、握力、吸気・呼気筋力、6 分間歩行距離も有意に改善した。また、血中エピネフリン濃度で検討した交感神経活動は低下したが、呼吸機能は改善しなかった。その後、呼吸リハビリテーションとグレリンの併用効果が多施設二重盲検比較試験で検討された¹³⁾。3 週間のリハビリ入院にてグレリンまたはプラセボの経静脈投与を行い、投与前後で自覚症

状、栄養状態、運動能、QOLなどを評価した。さらに、投与終了4週間後にも同様の評価を行った。その結果、期待された体重、摂食量、除脂肪体重の増加は両群で有意差なく、6分間歩行試験、MRCで評価された呼吸困難、最大呼気筋力は3週目では有意差はなかったが7週目にはグレリン群で有意に改善が認められた(図2a)。また、

St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)も7週目でsymptoms, impactのドメインで改善がみられた(図2b)。この検討からグレリンの運動能やQOLに対する有効性が示された。

4 ビタミンDとCOPD

ビタミンDはCOPDの主要な併存症である骨粗鬆症に有効な治療となる可能性がある。しかし、最近ではビタミンDのカルシウム代謝に関わる作用のみならず、その他の作用に注目が集まっている(図3)。腫瘍細胞の増殖や血管新生、マクロファージの抗菌ペプチド産生に対する作用、樹状細胞/T細胞関連・CD4陽性細胞の活性化抑制や、インスリン分泌亢進、レニン合成低下と骨格筋力向上などに関与していることが示されている¹⁴⁾。これらの作用はCOPDの併存症に関連する重要な要因になりうる。Janssensら¹⁵⁾は414名の50歳以上の既喫煙者を検討し、COPD患者では血中ビタミンDレベルは1秒量と弱いながら有意な相関を認めた。Quintらは増悪の発症と血中ビタミンD濃度は無関係であったが、発症直前14日間の屋外での活動時間と血中ビタ

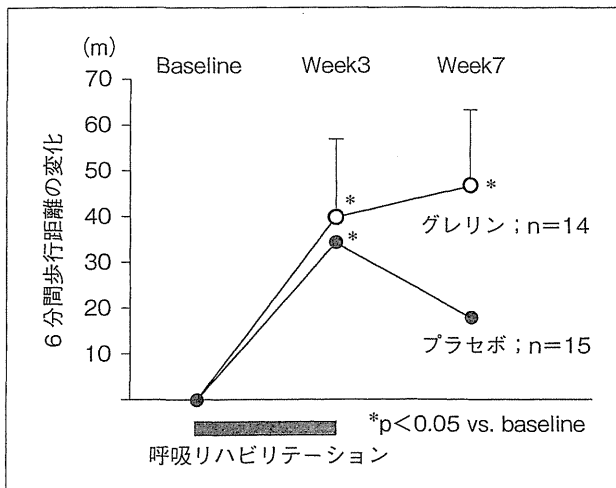


図2a 6分間歩行試験に対するグレリンの効果(文献¹³⁾より引用)

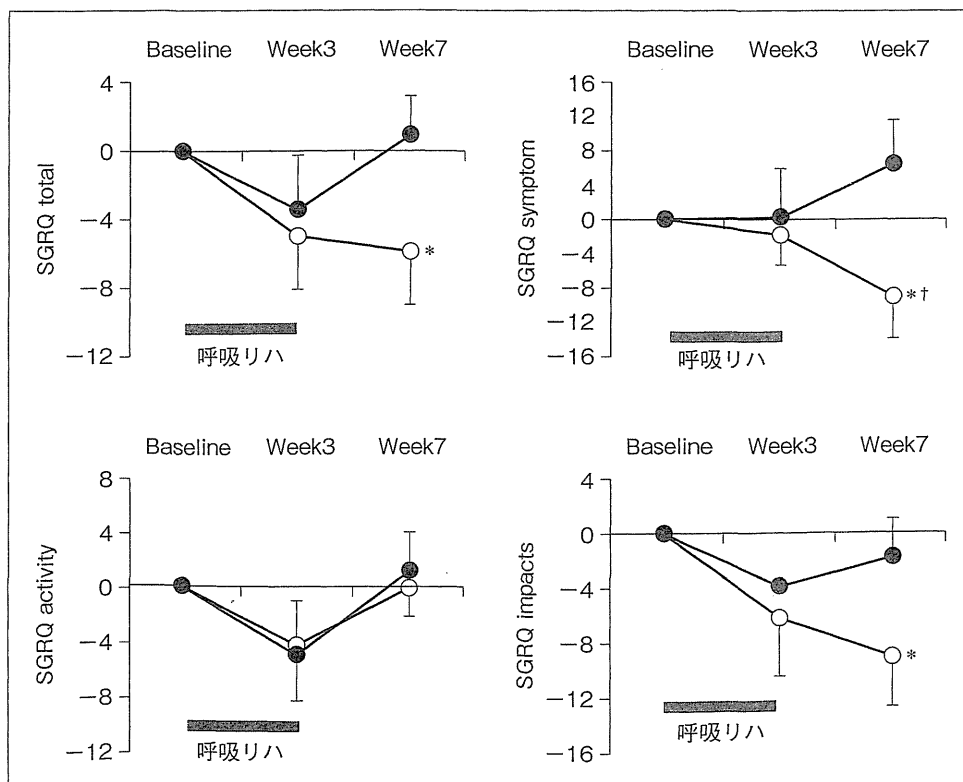


図2b 健康関連QOLに対するグレリンの効果(文献¹³⁾より引用)
*p<0.05 vs. baseline, †p<0.05 vs. placebo.

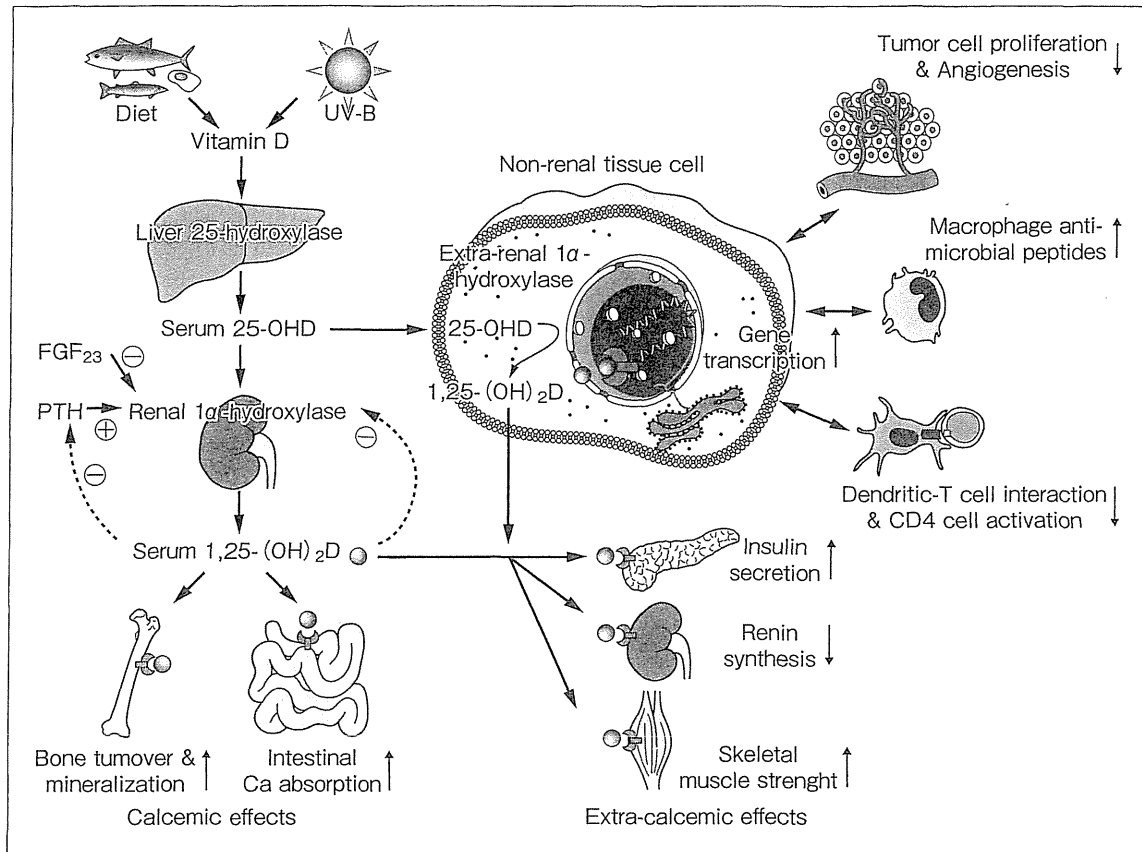


図3 COPD患者におけるビタミンDの代謝—カルシウム/カルシウム外効果(Janssens W, et al: AJRCCM 179: p 633, 2009より引用)

ミンD濃度は相関したと報告している¹⁶⁾。さらに104名のCOPD患者と100名の年齢・性を一致させた対照群において筋生検も含めて検討されている¹⁷⁾。COPD群では血中副甲状腺ホルモン(parathyroid hormone; PTH)が有意に高かったが、ビタミンD濃度には群間差はなく、筋生検の結果を踏まえればCOPDではビタミンD耐性が存在する可能性が指摘されている。また、Hornikxら¹⁸⁾はリハビリ中にビタミンDを補充し、コントロール群と比較検討している。両群間でビタミンD濃度には有意差があったものの、筋力、運動能にはほとんど有意差は認めず、唯一最大吸気筋力のみビタミンD投与群で有意な改善が認められた。

⑤ COPDと栄養について

最後に今後COPDと栄養を研究し、臨床応用しようと考えておられる方々にいくつか参考になる文献を紹介する。VogelmeierとWouters¹⁹⁾の

総説では現在の流れが理解しやすく、BoalとScholsらの総説²⁰⁾はさらに詳細で治療に関する知見に富んでいる。さらに栄養学的な観点のsystematic reviewが最近Am J Clin Nutrに掲載された。体重・栄養状態の改善に対し、主として経口栄養剤ではあるが有効であるとの論旨である。今までmeta解析で栄養のみで有効とされた報告はなく、その意味で画期的である。しかし、経過・予後に関して記載されていない²¹⁾。

⑥ おわりに

以上、最近のCOPDと栄養に関する話題を紹介した。Evidence based medicineの時代になって久しいが、栄養学的側面における大規模研究といえば横断的研究がほとんどである。観察研究ではない大規模な前向き研究を行い、evidenceを確立しなければならない。

文 献

(★印は重要文献)

- ★ 1) GOLD committee: 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. 2011 up dated. GOLD website <www.goldcopd.org>
〔WHOの下部機関が作成していた世界的ガイドラインであったが、今回の改定からドキュメントとして位置づけられた。ガイドラインは各国の実情に合わせて作成することとされた。〕
- 2) 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, p 247, 2009
- ★ 3) 日本呼吸器学会編: C. 栄養管理; 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, pp 96-100, 2009 [日本のガイドラインでGOLDより詳しく栄養障害について記載がある。現在改訂中。]
- 4) 日本静脈経腸栄養学会編: 第Ⅲ章成人の病態別栄養管理 F. 呼吸不全; 静脈経腸栄養ガイドライン第2版, 南江堂, 東京, p 38, 2006
- 5) Stephan AM, Robert GM, Vincent WV, et al: Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient. JPEN 33: 277-316, 2009
- 6) Anker SD, John M, Pedersen PU, et al: ESPEN guidelines on enteral nutrition: Cardiology and Pulmonology. Clinical Nutrition 25: 311-318, 2006
- 7) Anker SD, John M, Pedersen PU, et al: ESPEN guidelines on parenteral nutrition: Cardiology and Pulmonology. Clinical Nutrition 28: 455-460, 2009
- 8) Ferrira I, Brooks D, Lacasse Y, et al: Nutritional supplementation for stable chronic obstructive pulmonary disease (Review). The Cochrane Database Syst Rev, Issue 4, 2008
- 9) Broekhuizen R, Wouters EFM, Creutberg EC, et al: Polyunsaturated fatty acids improve exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 60: 376-382, 2005
- ★10) Sugawara K, Takahashi H, Kashiwagura T, et al: Effect of anti-inflammatory supplementation with whey peptide and exercise therapy in patients with COPD. Respir Med 106: 1526-1534, 2012 [日本発の最新の検討で栄養評価をしっかりとしている。]
- 11) Kojima M, Hosoda H, Date Y, et al: Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. Nature 402: 656-660, 1999
- 12) Nagaya N, Itoh T, Murakami S, et al: Treatment of cachexia with ghrelin in patients with COPD. Chest 128: 1187-1193, 2005
- ★13) Miki K, Maekura R, Nagaya N, et al: Ghrelin treatment of cachectic patients with chronic obstructive pulmonary disease: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Plos One 7: e35708, 2012 [グレリンの呼吸器疾患への応用としては数少ない論文。症例数が少ないことが残念。]
- ★14) Janssens W, Lehouck A, Carremans C, et al: Vitamin D beyond bones in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 179: 630-636, 2009 [ビタミンDと呼吸器疾患の総説。現在、呼吸器の栄養学的研究では最もホットなところ。]
- 15) Janssens W, Bouillon R, Claes B, et al: Vitamin D deficiency is highly prevalent in COPD and correlates with variants in the vitamin D-binding gene. Thorax 65: 215-220, 2010
- 16) Quint JK, Donaldson GC, Wassef N, et al: 25-hydroxyvitamin D deficiency, exacerbation frequency and human rhinovirus exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. BMC Pulm Med 12: 28, 2012
- 17) Jackson AS, Shrikrishna D, Kelly JL, et al: Vitamin D and skeletal muscle strength and endurance in chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J, 2012 [Epub ahead of print]
- 18) Hormix M, Remoortel HV, Lehouck An, et al: Vitamin D supplementation during rehabilitation in COPD: a secondary analysis of a randomized trial. Respiratory Research 13: 84, 2012
- ★19) Vogelmeier CF, Wouters EF: Treating the systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. Proc Am Thorac Soc: 376-379, 2011 [短く簡潔な総説。示唆に富む。]
- 20) Bool C, Steiner MC, Schols AMWJ: Nutritional targets to enhance exercise performance in chronic obstructive pulmonary disease. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 15: 553-560, 2012
- 21) Collins PF, Stratton RJ, Elia M: Nutritional support in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. Am J Clin Nutr 95: 1385-1395, 2012

COPDと栄養

藤田幸男*1・吉川雅則*2・木村 弘*3

abstract

慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease : COPD) は、肺のみならずさまざま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。なかでも、栄養障害は高率に認められる併存症である。栄養障害は閉塞性換気障害とは独立した予後因子であり、特に除脂肪量 (fat-free mass:FFM) の減少は重要な予後因子とされている。栄養障害の原因としては、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関与が注目されており、遺伝的背景についても検討されつつある。このような栄養障害に対しては定期的な栄養評価や食事指導が必要であり、食事摂取量を増やすことが困難な場合や体重減少を認める場合には栄養補給療法を行い、各患者の換気能、抗炎症作用、アミノ酸組成などから病態に適したものを選択する。

I

はじめに

慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease : COPD) は、肺のみならず全身性に影響 (systemic effects) をもたらして併存症を誘発することから、近年ではCOPDは全身性疾患としてとらえられている¹⁾。COPDの主なsystemic effectsとしては、栄養障害、全身性炎症、骨格筋機能障害、骨粗鬆症などが挙げられる。これらによる症状は患者の重症度や生活の質 (QOL) に影響することから、併存症も含めた包括的な治療が必要である。特に、栄養障害は閉塞性換気障害とは独立した予後因子であり、栄養の評価・管理が重要である。本稿では、栄養障害を主要なsystemic effectsとしてとらえ、COPDの栄養障害の特徴や原因、栄養管理について概説する。

II

栄養障害の頻度と特徴

『厚生労働省呼吸不全調査研究班平成20年度研究報告書』²⁾(三嶋理晃班長)では、軽症・中等症のCOPD患者が約70%を占めていたにもかかわらずbody mass index (BMI) が20kg/m²未満の体重減少は約30%の患者にみられた。体重減少は閉塞性換気障害の重症度と関連しており、1秒量 (%FEV₁) が30%未満の最重症患者では約60%と高率であった。一方、欧米における体重減少はわが国よりも低率で、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)』³⁾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たと記載されている。

安定期のCOPD患者において、脂肪量 (fat mass : FM) や筋タンパク量の指標となる除脂肪量 (fat-

*1 奈良県立医科大学内科学第二講座助教
*2 奈良県立医科大学内科学第二講座准教授
*3 奈良県立医科大学内科学第二講座教授

free mass : FFM) の減少に加えて、骨塩量 (bone mineral content : BMC) の減少も認められた。また FFM の減少は軽度の体重減少 [80% ≤ %標準体重 (% ideal body weight : %IBW) < 90%] により認められ、FFM と BMC の減少は中等度以上の体重減少 (%IBW < 80%) で明確となる。内臓タンパクでは安定期には血清アルブミンに有意差を認めず、rapid turnover protein (RTP) であるプレアルブミン、およびレチノール結合タンパクは COPD 患者で低下を示す。一方、血漿アミノ酸分析では、分岐鎖アミノ酸 (branched chain amino acids : BCAA) の低下に基づく BCAA/芳香族アミノ酸 (aromatic amino acids : AAA) 比の低下を認めた。すなわち、安定期の 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タンパク・エネルギー栄養障害 (protein energy malnutrition : PEM) を呈している。

III

栄養障害の原因

COPD 患者では安定期においても安静時エネルギー消費量 (resting energy expenditure : REE) の増大に反映される代謝亢進が認められ、栄養障害の主因であると考えられる⁴⁾。REE の増大は主として、気流閉塞や肺過膨張による mechanical disadvantage に基づいており、COPD 患者の REE は予測値の 120~140% に増大している。さらに、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、日常生活動作 (ADL) の低下や運動不足などによるエネルギー摂取量の減少がエネルギーインバランスに起因する栄養障害を惹起させる。COPD 患者では全身性炎症を反映して tumor necrosis factor- α (TNF- α) や interleukin-6 (IL-6) などの炎症性メディエーターが増加している⁵⁾。TNF- α や IL-6 の上昇は FM や FFM の減少と関連し、BMC が減少する一因とも考えられている。また、安定期の COPD では脂肪細胞から分泌される摂食抑

制因子であるレプチンの血中濃度は低値であるが、急性増悪時には上昇し、栄養障害の増悪と関連することが示されている。一方、摂食促進因子であるグレリンは COPD の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、結果的には十分に機能していないと考えられている⁶⁾。さらに、異化因子である炎症性サイトカインやノルエピネフリンの血中濃度が、成長ホルモンやインスリン様成長因子-1 (insulin-like growth factor-1 : IGF-1) などの同化因子に対して優位となっている。近年、FFM の減少と遺伝的素因の関連も報告されている⁶⁾。このような複合的要因が関与して、呼吸器悪液質 (pulmonary cachexia) といわれる COPD に特徴的なタンパク・エネルギー栄養障害が惹起される。

IV

栄養障害と予後との関連

%IBW や BMI は、%FEV₁、残気率 (RV/TLC)、肺拡散能 (%DLco) などの肺機能と有意に相関しており⁷⁾、体重減少がある COPD 患者では QOL の低下や増悪、入院のリスクが高く、呼吸不全への進行や死亡のリスクも高い。体重減少 (%IBW、BMI の低下) は気流閉塞とは独立した予後因子である^{7), 8)}。また、BMI (B)、閉塞性換気障害 (O)、呼吸困難感 (D)、運動能 (E) それぞれをスコア化して総合的に評価する BODE index は、閉塞性換気障害の重症度よりも優れた予後予測因子として用いられている⁹⁾。近年では、FFM の減少は BMI の減少以上に予後を正確に反映することが報告されている¹⁰⁾。

V

栄養評価

日本呼吸器学会より刊行された『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) では推奨される評価項目を段階的に示し、簡便かつ一般的な栄養評価項目を推奨している (表 1)⁹⁾。問診または質問票などにより、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

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

表1
推奨される栄養評価項目
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 $18.5 \sim 24.9$, 体重過多 $25.0 \sim 29.9$

[参考文献9]より引用改変]

満感, 咀嚼, 嚥下の状態, 食品の買い物や調理の必要性などに関して幅広く評価する必要がある。また, 食事調査による栄養摂取量の解析も有用であり, 体重は最も簡便な指標で, %IBW, BMIにより評価される。経時的な体重減少の評価も重要であり, 最近6カ月以内に10%以上, 1カ月以内に5%以上の進行性がある体重減少がみられる場合は注意が必要である。一方, 身体組成の評価では, %上腕筋囲 [% arm muscle circumference (AMC)] が筋タンパク量, %上腕三頭筋部皮下脂肪厚 [% triceps skinfold thickness (TSF)] が体脂肪量を反映する指標として用いられる。全身の体組成の評価には, 生体電気インピーダンス法 (bioelectrical impedance analysis: BIA) や二重エネルギーX線吸収法 (dual energy X-ray absorptiometry: DXA) が非侵襲的で精度が高い。DXAでは脂肪量, 筋タンパク量の指標となるFFMや, 骨塩量の指標となるBMCが評価可能である。骨格筋力の指標として握力, 呼吸筋力の指標として最大吸気・呼気口腔内圧が簡便な指標となる。REEは個々の代謝状態を反映し, 栄養治療における投与エネルギー量や組成を決定するうえで有用な情報となる。血清アルブミンは栄養評価に最も汎用されている指標のひとつであるが, COPDではタンパク代謝異常の検出感度は低く, プレアルブミン, レチノール結合タンパクなどのRTPが鋭敏な指標となる。また, COPDのタンパク代謝異常はBCAA/AAA比の低下を伴う¹¹⁾。さらに細胞性免疫能も栄養状態と密接に関係している。

VI 栄養療法

一般に%IBW<90%の場合, 栄養障害が示唆される。栄養障害が高度になると栄養治療の効果が低下するため, 早期の介入が望ましい。また嚥下障害を伴わず, 消化管に異常を認めないCOPD患者では, 原則的には経口栄養摂取が主体となり, 食事摂取量を増やすことが困難な場合や体重減少が進行する場合には, 経腸栄養剤による経口栄養補給を考慮する。中等度以上の体重減少患者 (%IBW<80%) ではFFMが減少していることから, 積極的な栄養補給が必要である (図)⁹⁾。これまでCOPDの栄養治療の有効性に関するエビデンスは確立されていなかったが, 最近のメタ解析において, 栄養治療による体重やFFMの増加および6分間歩行距離の改善が報告された¹²⁾。以下に, 食事指導, 栄養補給療法, およびその他の栄養治療について述べる。

1 食事指導

COPDの栄養障害に対しては高エネルギー, 高タンパク食の指導が基本であり, タンパク源としてはBCAAを多く含む食品の摂取が勧められている。カリウム (K), カルシウム (Ca), リン (P), マグネシウム (Mg), 鉄 (Fe) などの電解質や微量元素は呼吸筋や運動筋の機能維持に重要であり, 特にPの十分な摂取が重要である¹³⁾。また, COPDでは骨粗鬆症の合併頻度が高いため, Caの摂取も重要である¹⁴⁾。さらにCOPDは食後に腹部膨満感や呼吸困難感の増悪を訴えることが多い。そのため食事は可能な範囲で4~6回の分食とし, 1回摂取量を少なくする。腹満に対しては消化管機能調整薬が有効なこともあ

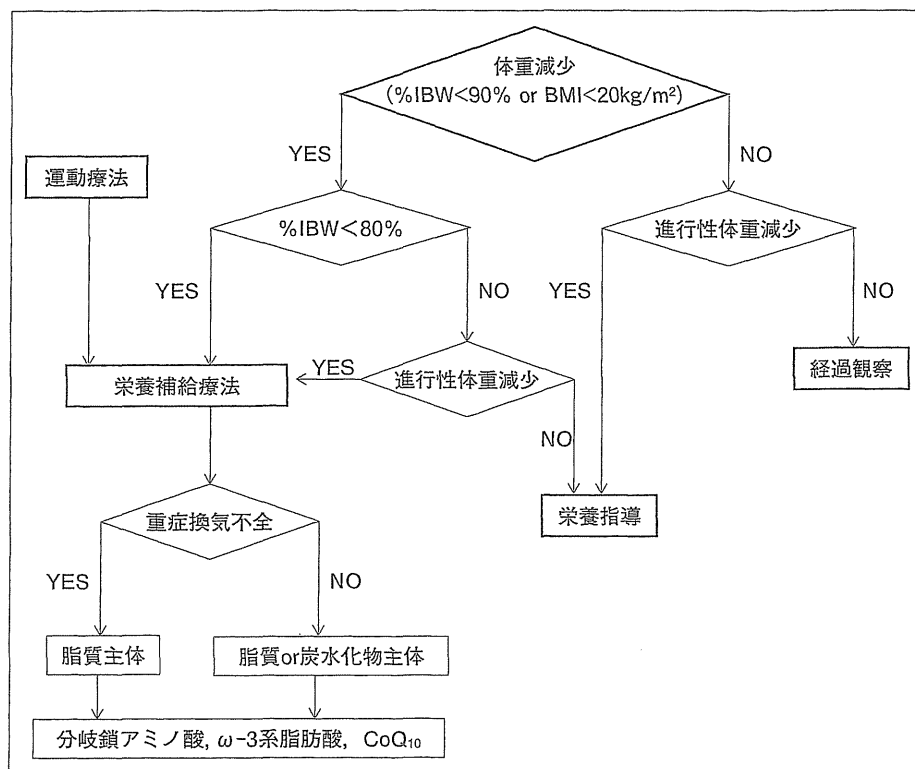


図 栄養治療の適応に関するアルゴリズム

[参考文献9)より引用]

るが、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。リラックスした気分で、ゆっくりと時間をかけて食事をしたほうが空気の嚥下が少なくなる。水分摂取は、痰の喀出困難や便秘防止に有効である。肺性心の合併による浮腫があれば、塩分は7~8g/日に制限し、水分摂取も尿量をみてコントロールする。利尿剤内服中にはKの補給に留意する。

2 栄養補給療法

1) 経腸栄養剤の投与方法

食事摂取量を増やすことが困難な場合や、%IBW<80%の中等度以上の体重減少が認められる場合には、栄養補給療法を考慮する。また、運動療法を単独で実施した場合には体重減少の進行を認めることから、栄養治療も同時に行う必要があり、実測REEの1.5~1.7倍のエネルギー摂取を目標とする。少なくとも3カ月以上継続し、明らかな栄養状態の改善がない場合でも栄養障害の進行を防止する目的で、可能な限り継続する。

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もった経腸栄養剤のなかから、各患者の病態に適したものを選択する。患者の換気能、抗炎症効果、アミノ酸組成などが選択基準として挙げられる(表2)。

(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伴う場合は、呼吸商の小さい脂質を主体とする栄養剤を考慮する必要がある。プルモケア®-EXは、脂質のエネルギー比率が55%、ライフロン®-QLは44%と高率に設定されている。しかし、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、肥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。また、投与総エネルギーが過量でなければ、栄養素間の比率は二酸化炭素の産生量に影響しないとの報告もあり、著しい換気障害がなければ十分なカロリー補給を最優先する。

(2) 抗炎症効果からみた選択

ω-3系脂肪酸はnuclear factor kappa B(NF-κB)を制御し、炎症性サイトカインや炎症性エイコサノ

表2 経腸栄養剤の選択

	選択基準	処方例
換気能	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を考慮する。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。	<ul style="list-style-type: none"> ・高炭酸ガス血症あり プルモケア®-Ex 360kcal ライフロン®-QL 200kcal~400kcal ・高炭酸ガス血症なし エレンタール® 300kcal~450kcal エンシュア®・リキッド 250kcal~500kcal (エンシュア®・H 375kcal)
抗炎症効果	ω 3系脂肪酸はnuclear factor kappa B (NF- κ B) を制御し、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。コエンザイムQ ₁₀ (CoQ ₁₀) は抗酸化作用を有する。	ラコール®NF 200~400kcal/日 ライフロン®-QL 200~400kcal/日
アミノ酸組成	分岐鎖アミノ酸 (BCAA) はタンパク合成促進と異化抑制作用を有し、侵襲下や運動時には骨格筋での利用が高まっている。COPDでは血中のBCAA濃度が低下している。	エレンタール® 300~450kcal/日+BCAA 8~16g (但しリーバクト®は保険適用外) へバス®II 300kcal/日

イドの産生を抑制する。 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、 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。また、コエンザイムQ₁₀ (CoQ₁₀) は抗酸化作用を有する。CoQ₁₀を強化したライフロン®-QL (400kcal/日) によるBMIとFFM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はタンパク合成促進と異化抑制作用を有し、侵襲下や運動時には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効と考えられる。COPDでは血中のBCAA濃度の低下がみられるため、BCAAを強化した栄養剤の効果が期待される。

3 その他の栄養治療

1) 摂食調節からみた選択

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、タンパク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。その他に抗炎症作用、交感神経抑制作用などが知られている。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。

2) タンパク同化ホルモンによる栄養治療

タンパク同化ステロイドや成長ホルモンの単独投

与、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。両剤はともに体重とFFM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、FFMの増加と運動能の改善に有用との報告もある。

VII おわりに

COPDに対する栄養療法は近年ますます注目されるようになり、最近のメタアナリシスでは栄養状態、運動能などの改善に有効であるとの報告もみられる。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。

参考文献

- 1) Agustí AG, Noguera A, Sauleda J, et al : Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 21 : 347-360, 2003
- 2) 吉川雅則, 山田基雄, 木村 弘ほか : 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
- 3) 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.gold-copd.com), 2010

- 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) Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, et al：Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation：a systematic review and a meta-analysis. Thorax 59：574-580, 2004
- 6) 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
- 7) 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 139：1435-1438, 1989
- 8) Landbo C, Prescott E, Lange P, et al：Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 160：1856-1861, 1990
- 9) 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
- 10) 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
- 11) Yoneda T, Yoshikawa M, Fu A, et al：Plasma levels of amino acids and hypermetabolism in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Nutrition 17：95-99, 2001
- 12) Ferreira IM, Brooks D, White J, et al：Nutritional supplementation for stable chronic obstructive pulmonary disease (Review). Cochrane Database Syst Rev (12：CD000998) 2012
- 13) ASPEN Board of Directors and the Clinical Guidelines Task Force：Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. JPEN J Parenter Enteral Nutr 26 (1 Suppl)：63SA-65SA, 2002
- 14) Graat-Verboom L, Wouters EF, Smeenk FW, et al：Current status of research on osteoporosis in COPD：a systematic review. Eur Respir J 34：209-218, 2009

● 疾患概念と病因論

全身の併存疾患・合併疾患

吉川 雅 則* 木村 弘**

要 旨

COPDは、さまざまな併存症を伴う全身性疾患である。呼吸機能障害に対する薬物療法のみならず、全身性疾患として病態や重症度を評価し、包括的な治療戦略を構築することがQOLや予後の改善に必要である。全身性炎症は併存症の基盤病態であり、その発症メカニズムの解明と適切な対策の確立が重要な課題である。

はじめに

COPDは、長期の喫煙歴を持つ中高年者に発症し、種々の併存症を伴う全身性疾患である。その背景として、喫煙や加齢のみならずCOPD自体による全身的影響(systemic effects)が重視されている。Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)¹⁾や日本呼吸器学会による『COPD(慢性閉塞性肺疾患)診断と治療のためのガイドライン』²⁾においても、併存症が患者の重症度やQOLに影響を及ぼすことから、併存症も含めた包括的な重症度評価と管理を行う必要があるとしている。

全身性炎症と併存症

COPDでは、C反応性タンパク質(CRP)、フィブリノーゲン、末梢血リンパ球数、血清TNF α が高値であり、全身性炎症が認められる³⁾。その発症メカニズムの1つとして、肺

における炎症が全身に波及するという“spill-over”仮説が想定されている⁴⁾。surfactant protein-D (SP-D)の血清および気管支肺胞洗浄液中レベルの比較は“spill-over”説を支持するものの、肺局所と全身での炎症は異なった制御を受けている可能性も指摘されている⁵⁾。また、低酸素がTNF α システムを活性化する機序も想定されている。

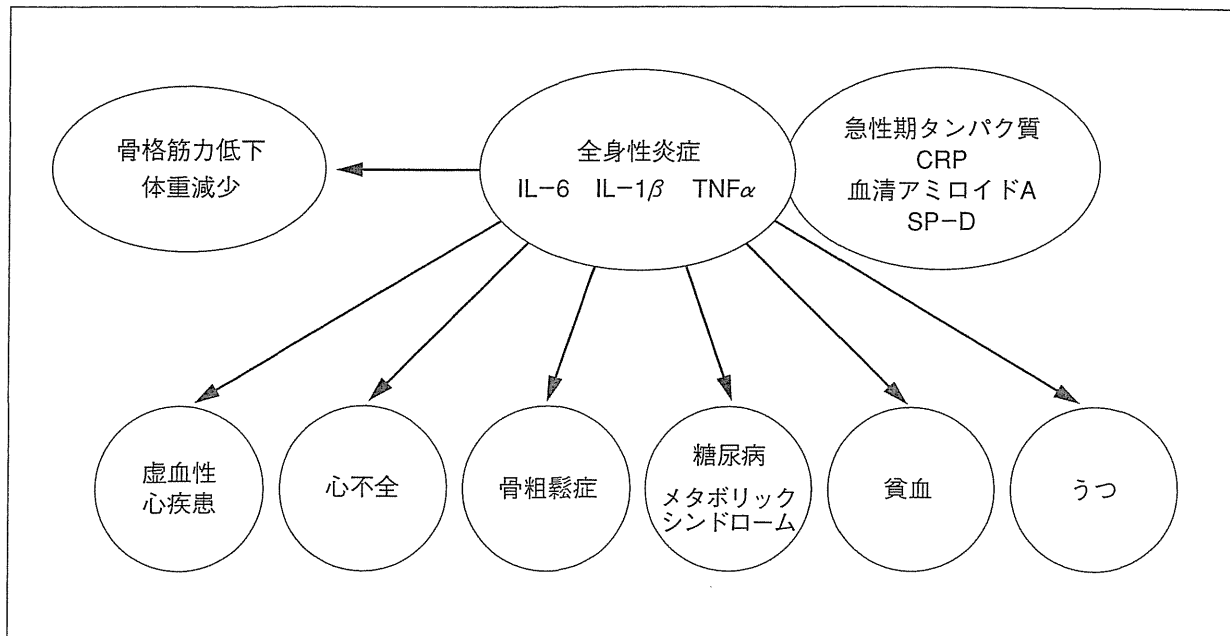
全身性炎症は、栄養障害、骨粗鬆症、骨格筋機能障害、代謝性疾患、心血管疾患などのリスクと関連している(図1)⁴⁾。全身性炎症を基盤とした複数の併存症が見られるという観点から、COPDを慢性全身性炎症症候群(chronic systemic inflammatory syndrome)と呼ぶことも提唱されている。最近の大規模コホート研究では、CRP、フィブリノーゲン、白血球数の3つの炎症マーカーがすべて高値を示す患者群では、心筋梗塞、心不全、2型糖尿病、肺がん、肺炎で入院するリスクが有意に高いこと⁶⁾、さらに、白血球数、IL-6、CRP、IL-8、フィブリノーゲン、CCL-18/PARC、SP-Dなどの全身性炎症を反映するバイオマーカーを評価項目に加えることによ

* 奈良県立医科大学 内科学第二講座 准教授

** 同 教授

キーワード：COPD, 併存症, 全身性炎症

図1 COPD における全身性炎症と併存症 (文献⁴⁾より改変引用)



略語：巻末の「今月の略語」参照

表1 COPD の全身的影響 (文献²⁾より改変引用)

<ul style="list-style-type: none"> ・全身性炎症：炎症性サイトカインの上昇, CRP の上昇 ・栄養障害：脂肪量, 除脂肪量の減少 ・骨格筋機能障害：筋量・筋力の低下 ・心血管疾患：心筋梗塞, 狭心症, 脳血管障害 ・骨粗鬆症：脊椎圧迫骨折 ・抑うつ ・糖尿病 ・睡眠障害 ・貧血
--

り, よりの確な予後予測が可能なること⁷⁾が報告されている。したがって, 併存症の発症予防および管理において, 全身性炎症に対する治療が必要不可欠と考えられる。吸入ステロイドや副腎皮質ステロイド投与による血清CRPの低下やTNF α の抑制を目的としたインフリキシマブの投与などが報告されているが, 現時点で確立された対策はなく, 今後の重要な課題となっている。

全身の併存疾患

COPD の systemic effects としては, 全身性炎症, 栄養障害, 骨格筋機能障害, 心血管疾患 (心筋梗塞・狭心症・脳血管障害), 骨粗鬆症 (脊椎圧迫骨折), 抑うつ, 糖尿病, 睡眠障害, 貧血などが知られている (表1)²⁾。しかし, これらの併存症の合併頻度は報告によって大きく異なり, 心血管疾患は13~68%, 糖尿病は5~19%, 高血圧症18~45%, うつ8~42%, 骨粗鬆症約15~33%, 悪性疾患2~18%との記載が見られる⁸⁾。このような合併頻度の違いは, 主として検討対象となった母集団の異なりに起因すると考えられている。

1. 栄養障害

栄養障害は重要な併存症であり, 体重減少は呼吸機能障害とは独立した予後因子となる¹⁾。また, 栄養障害は骨格筋機能障害や骨粗鬆症などの併存症とも密接に関連している。呼吸不全に関する調査研究班の調査では, 軽症・中等症患者が約7割を占めていたにもか

かわらず、BMIが $20\text{kg}/\text{m}^2$ 未満の体重減少は約30%の患者に見られた⁹⁾。また、%FEV₁が30%未満の最重症患者では約60%に体重減少が認められ、欧米よりも明らかに高率である。

安定期のCOPD患者ではマラスムス型のタンパク質・エネルギー栄養障害を呈しており、軽度の体重減少では脂肪量の減少が主体であるが、中等度以上の体重減少では除脂肪体重(FFM)の減少も加わる。COPDの栄養障害には多くの要因が複合的に関与しているが、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ている¹⁰⁾。

栄養治療として、食事指導や栄養補給療法が一般的に行われている。現時点において、各種ガイドラインにおいて栄養療法の効果や方法論に関してエビデンスレベルの高い記載は少ない。一方、最近のメタ解析では、経口栄養補給療法による総摂取エネルギー量や体重の増加および握力の改善¹¹⁾、さらにFFMの増加や6分間歩行距離、HRQoLの改善¹²⁾なども報告されている。今後、エビデンスレベルのさらなる向上が期待される。

グレリンは成長ホルモンの分泌促進を介するタンパク同化作用に加え、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。最近、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が報告され、グレリン投与は6分間歩行距離やHRQoLの改善に対して有効であることが示唆された¹³⁾。

2. 骨粗鬆症

骨粗鬆症は、骨量の減少と骨組織の微細構造の破綻により骨の脆弱性や骨折の危険性が高まる病態である。脊椎の圧迫骨折や腰痛な

どを来しADLやQOLを著しく低下させる原因となる。COPD患者では骨密度(BMD)の低下頻度は35%程度と高率であることが、最近のメタ解析で報告されている¹⁴⁾。COPD患者では、喫煙、低酸素血症、低栄養、骨格筋量の減少、ビタミンDやカルシウム不足、ステロイドの全身投与などが骨粗鬆症の合併要因となりうる。TNF α 、IL-1、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の全身性炎症が骨粗鬆症を誘導する可能性が考えられる。また、気流閉塞の重症度が骨粗鬆症のリスクであるか否かは明確ではない。我々の検討では、%標準体重(%IBW)が80%未満の中等度以上の体重減少患者では有意な骨塩量(BMC)の減少を認めており、栄養障害もBMCの低下と密接に関連している¹⁰⁾。また、胸部CT画像における肺気腫の程度が椎体BMDの規定因子となることが報告されている¹⁵⁾。活動性の低下も重大な骨粗鬆症の危険因子であり、運動能の低下がBMCの減少と強く関連していることから、呼吸リハビリテーションにおける運動療法が骨量の維持や増加に有効と考えられる。必要に応じて薬物治療も考慮されるべきであるが、ほとんど検討されていない。ビスホスホネート製剤であるアレンドロネートによる腰椎骨密度の改善が報告¹⁶⁾されているが、適切な薬物治療については検討を要する。

3. 骨格筋機能障害

COPDでは骨格筋の減少や質的变化に基づく骨格筋機能障害が認められる。下肢筋力の低下や下肢筋量の減少は、運動耐容能の規定因子として重要である。血中IL-6やCRPの上昇が筋力低下や運動能の低下と関連することや、血中IL-8が大腿筋力と負の相関を示すことが報告されている。下肢運動筋にお

いて誘導型一酸化窒素合成酵素 (iNOS) や NF- κ B の発現が亢進しており、それに基づく筋タンパク質合成の低下や筋細胞のアポトーシスが見られる¹⁷⁾。以上のことから、COPD における全身性炎症は骨格筋機能障害の原因となり運動能の低下に関与することが示唆される。

4. 心血管疾患

COPD は虚血性心疾患の合併率が高く¹⁸⁾、心不全も安定期 COPD 患者の約 30% に合併するとされている¹⁹⁾。%FEV₁ の低下は心房細動の発症を増加させるとの報告もある。脳血管障害の発症リスクと %FEV₁ の低下との関連も報告されている。また、頸動脈の内膜中膜複合体厚 (IMT) の評価から、COPD 患者では気流閉塞が喫煙とは独立した動脈硬化の危険因子であることが、我が国から報告されている²⁰⁾。さらに、COPD 患者における気流閉塞の重症度は頸動脈壁肥厚と関連するとともに、COPD 患者ではプラーク破裂に繋がる脂質コアの有病率が高いことも MRI にて証明され、COPD と動脈硬化との関連が明らかにされている²¹⁾。

CRP の血中濃度の上昇が心血管疾患の合併や死亡と関連することから、全身性炎症がその原因として重視されている。抗炎症薬としてのスタチンの内服やブデソニド吸入が、心血管イベントの抑制に有用であったとする報告が認められる。欧米の COPD 患者では呼吸器関連の死亡に次いで心・血管疾患が死亡原因の 20~30% を占めており²²⁾、特に突然死が多い²³⁾。一方、我が国では呼吸不全死が 65~70% を占めている。我が国で心血管疾患による死亡が少ない要因として、気腫型 COPD が多く、肺過膨張と関連して抗動脈硬化作用や抗炎症作用を持つアディポネクチンの血中濃度が上昇していることが示唆されている²⁴⁾。

5. 代謝性疾患

COPD は、糖尿病発症の危険因子であり、相対危険率が 1.5 倍との報告が見られる²⁵⁾。また、半数近い COPD 患者が複数のメタボリックシンドロームの要素を持つことも指摘されている²⁶⁾。全身性炎症は糖代謝異常やインスリン抵抗性を惹起し、メタボリックシンドローム発症に繋がるメカニズムとして重視されている。TNF α の上昇と NF- κ B の活性化は相互に炎症や酸化ストレスを増幅し、結果的にインスリン抵抗性を生じる。これらの炎症過程はメタボリックシンドロームとともに動脈硬化を促進し、心血管イベントの発症要因となる。

6. 消化器疾患

COPD 患者では消化性潰瘍の合併頻度が 20~40% と高率であり、その理由として低酸素血症、高二酸化炭素血症、喫煙、低栄養、治療薬剤 (メチルキサントシン、 β_2 刺激薬、ステロイド) などの関与が想定されている。肺過膨張による横隔膜の平低化や胸郭拡大、横隔膜筋量の減少などにより下部食道括約筋の機能が低下するため、胃食道逆流症 (GERD) を合併することがある。GERD 合併患者では増悪の頻度が高率であることが報告されている²⁷⁾。また、COPD 患者では血清中 *Helicobacter pylori* 抗体の陽性率が高く、中でも炎症を促進する cytotoxin-associated gene-A (CagA) 陽性の strain に対する抗体が有意に高値であることから、COPD における全身性炎症との関連が注目されている²⁸⁾。

7. 抑うつ

COPD 患者では、高率に不安や抑うつなどの精神症状を合併する²⁹⁾。その原因として、疾患の進行に伴う機能的障害や呼吸困難による日常生活の制限、さらに社会的な孤立感や疎外感などが挙げられている。不安と抑うつ

は患者の訴えの増加に繋がり QOL を低下させるとともに、過剰な医療機関受診や薬剤使用とも関連する。また、急性増悪や死亡率との関連も報告されている。全身性炎症との関連では、TNF α が抑うつとの合併と関連することが指摘されている³⁰⁾。

おわりに

COPD に見られる併存症は、病態や重症度さらには予後にも重大な影響を及ぼすことが、欧米の報告を中心に明らかにされつつある。日本呼吸器学会のガイドラインにおいてもその重要性に関して言及しているが、我が国の COPD 患者における実態は必ずしも明確ではない。また、併存症の基盤病態である全身性炎症に対する有効な治療戦略は確立されていないことも今後の課題である。

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), 2011.
- 2) 日本呼吸器学会 COPD ガイドライン第4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4版. メディカルレビュー社, 東京, 2013.
- 3) Gan W Q, et al: Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systemic review and a meta-analysis. *Thorax* 59: 574-580, 2004.
- 4) Barnes P J, et al: Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 33: 1165-1185, 2009.
- 5) Wouters E F M, et al: Systemic and local inflammation in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Is there a connection? *Proc Am Thorac Soc* 6: 638-647, 2009.
- 6) Thomsen M, et al: Inflammatory biomarkers and comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 186: 982-988, 2012.
- 7) Celli B R, et al: Inflammatory biomarkers improve clinical prediction of mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 185: 1065-1072, 2012.
- 8) Tsiligianni I G, et al: Managing comorbidity in COPD: a difficult task. *Curr Drug Targets* 14: 158-176, 2013.
- 9) 木村 弘, 他: 栄養障害とその対策. *日内会誌* 97: 1198-1205, 2008.
- 10) 吉川雅則, 他: 栄養障害. *日内会誌* 101: 1562-1570, 2012.
- 11) Collins P F, et al: Nutritional support in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 95: 1385-1395, 2012.
- 12) Ferreira I M, et al: Nutritional supplementation for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*: 2012.
- 13) Miki K, et al: Ghrelin treatment of cachectic patients with chronic obstructive pulmonary disease: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *PLoS One* 7 (5): e35708, 2012.
- 14) Graat-Verboom L, et al: Current status of research on osteoporosis in COPD: a systematic review. *Eur Respir J* 34: 209-218, 2009.
- 15) Ohara T, et al: Relationship between pulmonary emphysema and osteoporosis assessed by CT in patients with COPD. *Chest* 134: 1244-1249, 2008.
- 16) Smith B J, et al: Randomized controlled trial of alendronate in airways disease and low bone mineral density. *Chron Respir Dis* 1: 131-137, 2004.
- 17) Agusti A, et al: NF-kappaB activation and iNOS upregulation in skeletal muscle of patients with COPD and low body weight. *Thorax* 59: 483-487, 2004.
- 18) Johnston A K, et al: Relationship between lung function impairment and incidence or recurrence of cardiovascular events in a middle-aged cohort. *Thorax* 63: 599-605, 2008.

- 19) Rutten FH, et al: Unrecognized heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive disease. *Eur Heart J* 26: 1887-1894, 2005.
- 20) Iwamoto H, et al: Airflow limitation in smokers is associated with subclinical atherosclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 179: 35-40, 2009.
- 21) Lahousse L, et al: Chronic obstructive pulmonary disease and lipid core carotid artery plaques in the elderly: the Rotterdam Study. *Am J Respir Crit Care Med* 187: 58-64, 2013.
- 22) Mannino DR, et al: Global initiative on obstructive lung disease (GOLD) classification of lung disease and mortality: finding from Atherosclerosis Risk in Communities (AIRC) study. *Respir Med* 100: 115-122, 2006.
- 23) Celli BR, et al: Sex differences in mortality and clinical expressions of patients with chronic obstructive pulmonary disease. The TORCH experience. *Am J Respir Crit Care Med* 183: 317-322, 2011.
- 24) Tomoda K, et al: Elevated circulating plasma adiponectin in underweight patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 132: 135-140, 2007.
- 25) Mannino DM, et al: Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J* 32: 962-969, 2008.
- 26) Marquis K, et al: The metabolic syndrome in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil* 25: 226-232, 2005.
- 27) Terada K, et al: Impact of gastro-oesophageal reflux disease symptoms on COPD exacerbation. *Thorax* 63: 951-955, 2008.
- 28) Roussos A, et al: *Helicobacter pylori* seroprevalence in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 99: 279-284, 2005.
- 29) Kunik ME, et al: Surprisingly high prevalence of anxiety and depression in chronic breathing disorders. *Chest* 127: 1205-1211, 2005.
- 30) Al-shair K, et al: Biomarkers of systemic inflammation and depression and fatigue in moderate clinically stable COPD. *Respir Res* 12: 3, 2011.

Comorbidities of COPD

Masanori Yoshikawa, Hiroshi Kimura

Second Department of Internal Medicine, Nara Medical University

夏期特集—主要疾患の話題

慢性閉塞性肺疾患(COPD)

～全身性疾患として捉えた治療と管理～

●栄養障害 ●骨粗鬆症 ●骨格筋機能障害 ●代謝性疾患 ●心血管疾患 ●全身性疾患に対する対策 ●今後の展望



4 代謝性疾患

全身性炎症を基盤とした複数の併存症がみられるという観点から、COPDを慢性全身性炎症症候群(chronic systemic inflammatory syndrome)と呼ぶことが提唱されている。その診断基準にはメタボリックシンドローム(metabolic syndrome: MS)と血中CRPの上昇も含まれている。実際にCOPDは糖尿病発症の危険因子であり、相対危険率が1.8倍との報告がみられる。また、半数近いCOPD患者が複数のMSの要素を持つことも指摘されている。一般的に全身性炎症は糖代謝異常やインスリン抵抗性を惹起し、MS発症につながるメカニズムとして重視されている。TNF-αの上昇とNF-κBの活性化は相互に炎症や酸化ストレスを増幅し、結果的にインスリン抵抗性を生じる。さらにインスリンやFFAもNF-κBを活性化する。それに対し脂肪細胞から分泌されるアディポネクチンはインスリン感受性を改善することにより抑制的に作用する。これらの炎症過程はMSとともに動脈硬化を促進し心血管イベントの発症要因となる。

奈良県立医科大学 内科学第二講座

ともだ こういち 友田 恒一(講師) 一写真一、 よしかわ まさのり 吉川 雅則(准教授)、 きむら ひろし 木村 弘(教授)

INTRODUCTION

慢性閉塞性肺疾患(COPD)は長期の喫煙歴をもつ中高年者に発症する疾患であり、喫煙者の15~20%で発症するとされている。しばしば喫煙や加齢に伴い種々の併存症を認める。その背景には、COPDが高齢者に多くみられるため併存症の頻度が高くなるからではなく、COPDと併存症の間には共通した病因・病態が存在する可能性が示唆されている。COPDの国際ガイドラインであるGlobal Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease(GOLD)11や日本呼吸器学会による「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4版」12においてもCOPDの重症度評価や疾患管理のうえで全身的影響(systemic effects)を重視すべきであり、COPDを全身性疾患としてとらえ、治療および管理する重要性が強調されている。主要なsystemic effectsとして栄養障害、骨粗鬆症、骨格筋機能障害、代謝性疾患、心血管疾患などが挙げられる。これらsystemic effectsの基盤病態として全身性炎症が重要な役割を果たしていることが知られている(図1)13。本稿では、主たる併存症と全身性炎症との関連を概説するとともに「全身性疾患としてのCOPD」の基盤となる全身性炎症の対策について述べる。

進行性の体重減少がみられる患者では末梢血単球のTNF-α産生能の亢進がみられる。また、血中TNF-αやIL-6の上昇はfat massやlean body mass(LBM)の減少などの体成分の変化とも関連しており、全身性炎症が栄養障害の一因であることを示唆している。

これらの炎症性サイトカインは摂食抑制因子としても作用すると考えられ、実際にTNF-αは神経性食不振症の病態との関連が認められている。また、IL-6を発現する神経核は視床下部の内側背側核、腹内側核などに存在し、摂食抑制に働くと考えられている。炎症性マーカーである血漿中soluble intercellular adhesion molecule(sICAM)が食事摂取量と負の相関を示すことが報告されている。さらに栄養補給療法でnon-responderではsTNF-R IやR IIの血中濃度が高値であることが示された14。これらから、全身性炎症が摂食や栄養治療の効果を抑制することが示唆される。

COPDでは高率に代謝亢進が認められ体重減少の原因となる。動物実験ではTNF-αの投与で著明な代謝亢進が惹起されることが確認されているが、COPDの代謝亢進にも全身性炎症が一部関与していると推測される。

2 骨粗鬆症

骨粗鬆症は脊体の圧迫骨折や腰痛などをきたし、ADLやQOLの低下要因として重視されている。脊体の圧迫骨折は脊椎の変形をきたし、呼吸機能にも直接的な悪影響をもたらす。COPD患者では喫煙、低酸素血症、低栄養、骨格筋量の減少、ビタミンDやカルシウム不足、ステロイドの全身投与などが骨粗鬆症の発症要因となりうる。COPD患者の骨密度(bone mineral

density: BMD)の低下頻度は35%程度と高率であることが最近のmeta-analysisで報告されている15。これまでの検討では気流閉塞の重症度が骨粗鬆症のリスクか否かは明確ではないが、BMIの低下やLBMの減少とBMDの低下とは密接な関連が認められている。また、CT画像における肺気腫の程度が椎体骨密度の規定因子となることが報告されている。

一般的にTNF-α、IL-1、IL-6などの炎症性サイトカインは骨吸収を促進することが知られている。COPD患者において骨吸収マーカーであるtype I collagen carboxy-terminal-telopeptide(ICTP)とsTNF-R IIとの相関やC-telopeptide type I collagen(CTX)とTNF-αとの相関なども報告されている。これらことから、COPDにおいて全身性炎症が骨粗鬆症の原因や増悪因子であることが示唆される。

3 骨格筋機能障害

COPDでは骨格筋量の減少や質的变化に基づく骨格筋機能障害が認められる。COPDではI型筋線維(速筋線維)の減少と、II型筋線維(速筋線維)の増加がみられ、骨格筋での好氣的エネルギー産生に必要な酸化酵素活性の低下が運動早期の血中乳酸値の上昇や運動能の低下と関連する。

TNF-αは骨格筋細胞のアポトーシスを誘導して筋量の減少をもたらす。COPD患者では下肢運動筋において誘導型一酸化窒素合成酵素(iNOS)やNuclear factor kappa B(NF-κB)の発現が亢進しており、それに基づく筋蛋白質合成の減少やアポトーシスの誘導がみられる16。これらの現象は体重減少患者でより顕著に認められる。さらに、血中IL-8と大腿四頭筋力の負の相関や、CRPやIL-6が運動耐容能と関連することが報告されており、全身性炎症と骨格筋および運動耐容能とは密接に関連している。また、運動療法前のsTNF-R Iの血中レベルと運動療法による大腿四頭筋力の改善が正の相関を示すことから、全身性炎症がリハビリテーションの効果を規定する1つの要因であることが示唆されている。以上から、COPD患者の骨格筋では質的变化に加えて、全身性炎症が機能障害の原因となり運動能の低下にも関すると思われる。したがって、全身性炎症のコントロールが運動療法の有効性を高める意味においても重要と考えられる。

5 心血管疾患

COPDは虚血性心疾患の独立した危険因子の1つであり、不整脈や脳血管障害との関連も報告されている。欧米のCOPD患者では心血管疾患による死亡が高率であり、死亡原因の20~30%を占めている17。特に軽症、中等症での傾向が顕著に認められる。また、心血管イベントと血中CRPの上昇との関連が報告されており、全身性炎症がその発症要因として重視されている。一方、わが国では呼吸不全死が大多数を占めており、心血管疾患による死亡が低率である。われわれの検討では、抗動脈硬化作用や抗炎症作用を持つアディポネクチンの血中濃度が著しく上昇しており18、わが国における心血管疾患の合併が低率である要因の1つであると推測される。同様に欧米よりも、糖尿病やMSの合併が低率であることも関連している可能性が高い。

6 全身性炎症に対する対策

全身性炎症に対する治療戦略としては、肺局所からのアプローチと全身からのアプローチが考えられる(図2)。

1. 肺局所からのアプローチ
 - 1) 吸入用ステロイド(ICS)

Ⅲ期(高度の気流閉塞)以上で増悪を繰り返すCOPD患者に推奨されている。フルチカゾン吸入による血清CRPの減少やブデソニドの吸入による虚血性心疾患の抑制が報告されている。これらの結果は、ICSによって全身性炎症の抑制が可能であったことを示唆している。
 - 2) PDE-4阻害薬

Phosphodiesterase(PDE)は、気道平滑筋の弛緩や気道炎症の抑制作用を持つcyclic AMPやcyclic GMPを分解する酵素で、COPDの気道炎症に関与すると考えられるPDE-4を阻害するロフルミラストは、喀痰中の炎症細胞の

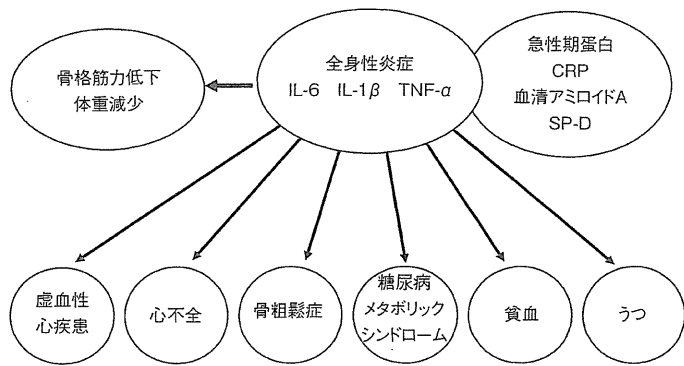


図1 COPDにおける全身性炎症と併存症 (文献3)より引用改変)