

表 6. 実施された事後指導の内容

事後指導の内容	全体	軽度の気道閉塞	中等度	高度以上
次年度の検診へ	50 (36.5%)	42 (63.6%)	4 (13.8%)	4 (25.0%)
喫煙指導 (喫煙者の場合)	25 (18.2%)	10 (15.2%)	14 (25.5%)	1 (6.3%)
治療のための医療管理	28 (20.4%)	7 (10.6%)	18 (32.7%)	3 (18.8%)
治療のための専門施設紹介	10 (7.3%)	0	4 (7.3%)	6 (37.5%)
肺機能の精査	18 (13.1%)	5 (7.6%)	11 (20.0%)	2 (12.5%)
その他	5 (3.6%)	2 (3.0%)	3 (5.5%)	0
記載なし	1 (0.7%)	0	1 (1.8%)	0

□枠内は事前に指定された事後指導内容

表 7. 喫煙, 非喫煙者別の年齢層 IPAG 陽性率

A. 喫煙歴のあるものうちでの IPAG 陽性者 (陽性率)					
	40-49 才	50-59 才	60-69 才	70-74 才	計
男性	10 (6.8%)	92 (60.5%)	670 (91.2%)	509 (98.8%)	1281 (82.6%)
女性	5 (6.0%)	18 (27.3%)	104 (84.6%)	49 (100%)	176 (54.8%)
計	15 (6.5%)	110 (50.5%)	774 (90.2%)	558 (98.9%)	1457 (77.9%)
B. 喫煙歴のないものうちでの IPAG 陽性者 (陽性率)					
	40-49 才	50-59 才	60-69 才	70-74 才	計
男性	1 (1.7%)	7 (14.6%)	128 (74.0%)	163 (95.9%)	299 (66.6%)
女性	0	29 (9.7%)	922 (69.3%)	714 (96.1%)	1665 (65.2%)
計	1 (0.4%)	36 (10.4%)	1050 (69.9%)	877 (96.1%)	1964 (65.4%)

得数は 4872 人 (検診受診者の 64.6%, IPAG 提出者の 77.3%) であった。

IPAG 陽性者は 40-49 才, 50-59 才では明らかに喫煙者が多いが, 60-69 才ではその差は小さくなり, 非喫煙者でも高率に陽性となった。70-74 才では喫煙, 非喫煙で IPAG 陽性率に差がなく, いずれも 95% を超える症例で IPAG が陽性となっていた。

## 考 察

COPD 早期発見のための COPD 検診システムとしては 2008 年に呼吸器学会から特定健診において IPAG-COPD 質問票によるスクリーニングを行い, 二次検査で肺機能検査を実施する方法が提言されている<sup>3)</sup>。しかしこの提言は実際の検証を欠いており, このシステムによる COPD 検診が可能であるのか, そしてどの程度有効であるのかはまだ確かめられていない。そこで今回私たちは日本呼吸器学会の提言に従って総人口 16 万人の

地方都市で特定健診と結びつけての COPD 検診の実施を試みた。

平成 24 年度は特定健診そのものの受診率が 25.6% と過去の受診率 (平成 20 年度で 38.6%, 21 年度で 30.2%) と比較してやや低調であったが, 健診受診者中の COPD 検診への参加率は 83.6% と高率であった。この検診によって 137 名の COPD 患者が新たに発見され, 予め申し合わせた指針に従って対処が行われた。

今回の検診では, IPAG は特に 60 才以上の年齢層では喫煙の有無と関係なく殆どで陽性であり, 一次スクリーニングツールとして十分機能していなかった。IPAG 質問票によるスクリーニングの高年齢層での特異度の低さ (偽陽性率の高さ) については川山らが既に指摘をしており<sup>5)</sup>, これは IPAG の配点において年齢点が 60-69 才で 8 点, 70 才以上で 10 点と高く, さらに我が国の高齢者のほとんどが BMI < 25.4 (点数 5) であること (今回の検討では 60 才台で 83.1%, 70 才台で

は 83.6% が BMI < 25.4 であった) が大きく影響していると思われた。IPAG 川山らはこの問題に対しカットオフ値を上げることで対処することを提言しているが<sup>5)</sup>、逆に有村らは 40 才台を中心とした比較的若年層を対象とした検討でむしろカットオフを下げないと十分な感度が得られないことを示している<sup>6)</sup>。この問題は IPAG の日本人における ROC の AUC が 0.7 台と小さいことに起因していると思われる。もともと IPAG は欧米人の平均年齢 50 才台、BMI の平均も 25 以上の群を対象として作成され、信頼性、妥当性が検証されており<sup>7,8)</sup>、我が国の COPD の年齢層、体格には適合していない。従ってカットオフ値の操作のみではこの感度、特異度の問題は解決され得ないものと思われる。このように IPAG のスクリーニングツールとしての診断上の特異度が低かったために、今回の検診では陽性判定に対する現場医師の信頼感の低下が広く認められた。このことが医師による二次検査対象者の恣意的な選別（多くの医師が改めて症状を聴取してそれをスパイロ実施の参考にしたと証言している）につながり、結果的に 16.1% という低い二次検査受診率と軽症者の発見率の低下に繋がったと思われる。本来検診は軽症者の早期発見を主旨とするものであり、軽症者をも十分な信頼性をもって選別できなければスクリーニングツールは意味を成さない。そうした意味で、特に高齢女性が受診者の多くを占める特定健診の場では IPAG の使用は適切でないと考えられた。COPD に対するスクリーニングツールとしては IPAG の他に COPD-PS<sup>9)</sup> と 11-Q<sup>10)</sup> が知られている。COPD-PS については日本語版の妥当性の検討もすでに行われているが<sup>11)</sup>、日本人での大規模集団における感度、特異度の検討はまだ成されていない。これに対し 11-Q は我が国で開発されたツールで、我が国の COPD の年齢層に合わせて作成されており、住民検診に用いた場合の有用性についても既に報告がある<sup>12-14)</sup>。しかし質問項目が 11 と多く、回答も多くの項目で多段階のため煩雑であり、一般的なスクリーニング

ツールとしては用いにくい一面もあることも指摘されている<sup>15)</sup>。

今回の検診は重症者と比べて軽症、中等症の COPD 患者の発見率が低く、COPD の早期発見については不十分な結果であった。このことは既に述べたように IPAG のスクリーニング機能の問題もあると思われるが、検診担当医の間で無症状、あるいは症状の軽度の COPD に対する意識がまだ十分でなかったことも原因のひとつであったと思われる。特定健診受診者はそのほとんどがかかりつけ医のもとで検診を受けており、実際に IPAG が高得点であってもかかりつけ医の判断で（恐らく自覚症状が軽いため）スパイロメトリー検査が見送られたケースも見受けられた。COPD に対する現場医師の認識の問題は同様に事後指導においても認められ、中等度あるいは高度以上の気道閉塞を認めたケースでも積極的な加療が見送られたケースが一定の割合で認められた。軽症から中等症レベルの COPD 患者の多くは症状に乏しい、という認識は重要であり、呼吸器学会の COPD ガイドライン第 4 版でも新たに COPD の定義に「症状に乏しいこともある」という一節が付け加えられている<sup>16)</sup>。ただし大垣市内には呼吸器を専門とする実地医家は現状では一軒もなく、この問題は今後時間をかけて克服せねばならないと思われた。

今回の COPD 検診は既存の健診に新たに IPAG 質問票を加えただけであり、経費としては質問票の印刷代としておよそ 3 万人の対象者に対し約 30 万円（1 人当たり約 10 円）を要したのみであった。実地医家におけるスパイロメトリー検査の普及は従来達成困難な課題と考えられてきているが、きちんとしたトレーニングを積めば実地医家でも十分信頼に足る検査が実施可能であることも報告されている<sup>17)</sup>。今回の COPD 検診では市内 34 施設で 700 件を超える検査が行われ、それも 2/3 は気管支拡張剤吸入後で実施されていた上、精度に関しても判定不能が 4.8% と、大垣市民要因での専門技師が行うスパイロメトリーの精

度（判定不能は通常2-3%程度）と比較しても遜色ないレベルであった。今回の試みは一般健診と組み合わせた COPD 検診が研究レベルではなく実地医療においても十分実施可能なものであることを示すものであり、これを受けて実際に近隣市町村でも同じ形の COPD 検診を取り入れる動きが既に始まっている。

今後も大垣市における COPD 検診は継続されるが、IPAG より精度の高いスクリーニングツールを用いる事（H25 年度は COPD-PS の併用を試みている）、またスパイロ実施施設をさらに増やすこと、発見された COPD 患者を地域として見守るための病診連携体制を確立すること、医師および一般の COPD 認識率をより高める努力を行うことがこれからの課題であると思われた。

## 結 論

私たちは、特定健診と結びつけた IPAG による一次スクリーニングとスパイロメトリーによる二次検査によって構成された COPD 検診を自治体と地元医師会の協力の下に人口 16 万人の地方都市において実施した。比較的高齢で女性の多い受診者層において、IPAG は有効なスクリーニングツールとして機能しておらず多数の擬陽性者を出したが、700 名を超える対象者に二次検査が行われ、137 名の COPD 患者が新たに発見された。発見された COPD 患者が重症者に偏るなどまだ課題が認められたが、こうした形式の COPD 検診は低いコストでかつ十分な精度で実施可能であると考えられた。

## 謝 辞

この COPD 検診事業にご協力いただいた大垣市および大垣市医師会の皆様、本研究についてご助言、ご指導を頂いた長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 医療科学専攻リハビリテーション科学講座 内部障害系理学療法学分野 千住秀明先生にこの場を借りて深謝いたします。

## 参考文献

1. Fukuchi Y, Nishimura M, Ichinose M, et al: COPD in Japan: the Nippon COPD epidemiology study. *Respirology* 2004; 9; 458-465
2. Grouse L, DeWeerd S, eds: IPAG Diagnosis and Management Handbook. Chronic Airways diseases. A Guide for Primary Care Physicians. Edgewater, MCR Vision, Inc., 2005
3. 井上博雅, 相澤久道, 石坂彰敏, 他: 生活習慣病対策における COPD の重要性-「特定健康診査・特定保健指導」への提言-. *日呼吸会誌*, 2008; 46: 583-591
4. 日本呼吸器学会肺生理専門委員会 編: 呼吸機能検査ガイドライン-スパイロメトリー, フローボリューム曲線, 肺拡散能力-. *メディカルビュー社*, 東京, 2004
5. 川山智隆, 南方良章, 津田 徹, 他: 日本人を対象とした COPD 質問票の有用性についての検討. *呼吸*, 2006; 25:1083-1086
6. 有村保次, 山崎 新, 白濱友広, 他: 健康診断医における COPD 質問票の有用性の検討. *日呼吸会誌*, 2008; 46: 693-699
7. Price DB, Tinkelman DG, Nordyke RJ et al: Scoring system and clinical application of COPD diagnostic questionnaires. *CHEST* 2006; 129: 1531-1539
8. Kotz D, Nelemans P, van Schayck CP, et al: External validation of a COPD diagnostic questionnaire. *Eur Respir J* 2008; 31: 298-303
9. Martinez FJ, Raczek AE, Seifer FD, et al: Development and initial validation of a self-scored COPD population screener questionnaire (COPD-PS). *COPD* 2008, 5: 85-95
10. Kida K, Wakabayashi R, Mizuuchi T, et al: Screening for suspected chronic obstructive pulmonary disease with an eleven-item pre-interview questionnaire (11-Q). *Internal Medicine* 2006; 45: 1201-1207
11. 一ノ瀬正和, 中村崇裕, 狩野宗英, 他: COPD Population Screener (COPD-PS) に関する言語的妥当性について. *日呼ケアリハ学誌*, 2012; 22: 215s
12. 花田匡利, 千住秀明, 髻谷 満, 他: 住民基本検診での COPD 早期診断システムの有用性-11-Q を第一次スクリーニングに用いて-. *日呼ケアリハ学誌*, 2008; 18: 49-53
13. 及川真人, 千住秀明, 大曲正樹, 他: 一般住民を

- 対象とした COPD スクリーニング手段としての修正版 11-Q の有用性. 日呼ケアリハ学誌, 2009; 19: 43-47
14. Oike T, Senjyu H, Nobuyoshi H, et al: Detection of airflow limitation using the 11-Q and pulmonary function tests. *Internal Medicine* 2013 ; 52 : 887-893
  15. 小倉 剛, 手島健夫, 守谷欣明, 他: 人間ドック健診を対象とした COPD 質問票のスクリーニング効果の検討. 日呼吸会誌, 2008 ; 47 : 971-977
  16. 日本呼吸器学会 COPD ガイドライン第 4 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 4 版. メディカルビュー社, 東京, 2013
  17. Schermer TR, Jacobs JE, Chavannes NH, et al : Validity of spirometric testing in a general practice population of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Thorax* 2003 ; 58 : 861-866

# 胸部 CT 画像における normal density area の検討

室 繁郎, 田辺 直也, 佐藤 晋, 長谷川浩一, 伏屋 芳紀  
谷村 和哉, 西岡 慶善, 平井 豊博, 三嶋 理晃

京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学

## はじめに

近年注目されている気腫合併肺線維症 (CPFE) と COPD 患者の評価に於いて一般的な閉塞性障害は病態評価には制約があり, 双方を対比できる単一の臨床指標の確立が求められている。肺拡散能 (DL<sub>CO</sub>) の有用性が示唆されるが, 被験者の条件や, 検査施行可能施設に制約があり普及には問題がある。

胸部 CT 画像による定量的評価は, COPD に関しては LAA% に代表される手法が普及しているが, CPFE の評価には依然議論がある。今回我々は, CT 値が -960HU 以上の肺野を正常肺野濃度 normal lung density (NDA) とし, その臨床的意義や有用性を検討した。

## 対象と方法

当院当科外来通院中の COPD 患者・CPFE 患者を対象とする。胸部 CT 画像から, normal density area を評価し, その分布の指標と肺拡散能などの肺機能, 動脈血液ガス分析, 各種臨床指標との関連を検討した。

## 結果

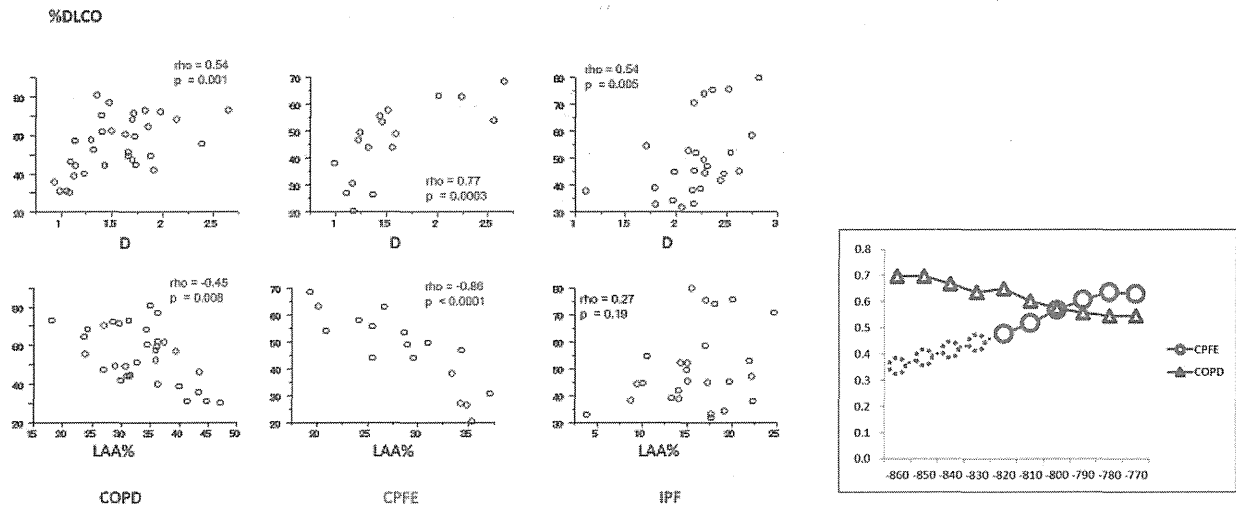
COPD33 例, CPFE17 例, IPF26 例の被験者を評価した (下表)。

D は COPD, CPFE, IPF のすべての群において, %DL<sub>CO</sub> と優位に相関したが, LAA% は IPF では %DL<sub>CO</sub> と相関しなかった NDA の CT 閾値の下限を既報に乗っ取り -960U と設定し, 上限閾値を変化させたところ, CPFE では, 上限閾値を高くするほど %DL<sub>CO</sub> との相関係数が良好となり, COPD では逆の傾向であった。両者の相関係数が一致する上限閾値は -800HU であった。

## 考察

LAA% とフラクタル次元が COPD, CPFE の両者で拡散能と相関したことは, 両者において, 病変部の肺胞壁の消失が拡散能低下に関与していることを示唆する。また, NLD の CT 上限閾値の検討から, COPD ではある程度 CT 値が低い肺野でも拡散能には寄与しており, CPFE ではその逆であることが示唆される。線維化肺において CT 値が低値である部位は, 拡散に寄与しない完全に破

	COPD N = 33	CPFE N = 17	IPF N = 26
Age, year	71.7 ± 1.4	72.9 ± 1.9	65.0 ± 1.5
Male : Female	29 : 4	15 : 2	19 : 7
Body mass index	21.5 ± 1.2	23.0 ± 0.7	24.4 ± 0.6
Pack-year	63.4 ± 4.8	62.6 ± 6.7	3.3 ± 5.4
FVC, L	3.36 ± 0.13	3.32 ± 0.19	2.72 ± 0.15
FEV <sub>1</sub> , L	1.59 ± 0.27	1.98 ± 0.16	2.32 ± 0.13
%FEV <sub>1</sub> , %	61.3 ± 3.78	77.3 ± 5.43	96.2 ± 4.25
RV/TLC, %	41.8 ± 1.2	36.8 ± 1.7	29.3 ± 1.3
%DL <sub>CO</sub> , %	54.7 ± 2.5	46.4 ± 3.5	49.7 ± 2.8



壊された肺胞や拡張気道であるのかもしれない。IPFでLAA%とDLco%が相関しないことも、このことによると推察することができた。LAA%, D, NLDの値から、COPD, CPFE, IPFの画像的な鑑別・定義が今後可能になるかもしれない。

#### 結 論

気腫肺と線維化肺において、LAA%とD, NLAの検討は、画像と病理との対比を検討するうえで有用と考えられた。

#### 謝 辞

京都大学医学部附属病院呼吸器内科  
半田知宏先生

#### 参考文献

1. Lederer et al: Cigarette smoking is associated with subclinical parenchymal lung disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)-lung study. Am J Respir Crit Care Med (2009) vol. 180 (5) pp. 407-14
2. Matsuoka et al: Quantitative CT measurement of cross-sectional area of small pulmonary vessel in COPD: correlations with emphysema and airflow limitation. Acad Radiol (2010) vol. 17 (1) pp. 93-9

# COPD 患者における日常身体活動性 (daily physical activity) の検討

室 繁郎, 佐藤 晋, 長谷川浩一, 伏屋 芳紀  
谷村 和哉, 平井 豊博, 三嶋 理晃

京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学

はじめに

最新の COPD ガイドライン<sup>1)</sup>では運動耐容能だけではなく日常の身体活動性の重要性が指摘され、身体活動性は COPD 患者の予後の強い予測因子とされる<sup>2)</sup>。身体活動性を規定する因子は多岐にわたるが、CT による気腫性病変の程度・分布や各種肺機能検査との関連の検討は十分ではない。今回我々は、安定期 COPD 患者の身体活動性を評価し、定量的胸部 CT や肺機能検査、身体組成との関連を包括的に検討した。

対象と方法

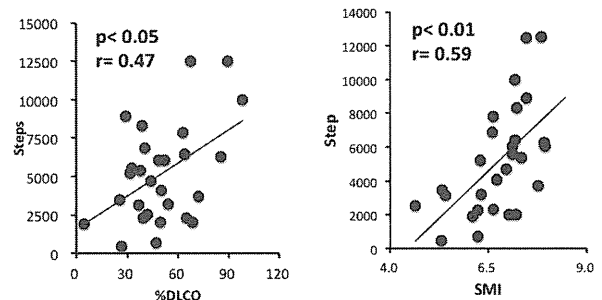
当科外来通院中の COPD 患者を対象とし 2 週間の万歩計による身体活動性、定量的胸部 CT、肺機能検査、動脈血液ガス分析、身体組成を評価した。体組成は BioImpedance 法により骨格筋量指数(SMI)を評価した。これら各指標と CT 指標・肺機能検査の関連性を検討した。

結 果

計 38 例の COPD 患者を評価した。(下表)

	mean (SD)
age, (yr.)	74.8 (6.8)
%FEV <sub>1</sub> , (%)	49.5 (17.8)
%FVC, (%)	91.7 (24.4)
IC/TLC, (%)	37.0 (7.0)
RV/TLC, (%)	42.3 (7.6)
%DL <sub>CO</sub> , (%)	50.5 (20.7)
BMI, (kg/m <sup>2</sup> )	21.5 (3.1)
SMI, (kg/m <sup>2</sup> )	6.77 (0.89)
PaP <sub>2</sub> , (torr)	73.0 (16.3)
PaCO <sub>2</sub> , (torr)	40.4 (9.6)
LSA	83.9 (19.3)
Steps (/day)	5166 (3219)
LAA %	36.4 (8.4)

身体活動性の指標としての歩数 (Steps/日) は平均 5000 steps/日と、一般健常人に比べ障害されていた<sup>3)</sup>。歩数は拡散能 (DL<sub>CO</sub>)、骨格筋量 (SMI) などの指標と有意な関連を認めたと、(図 1, 2) 胸部 CT 指標の LAA % とは  $r = -0.26$ ,  $p = 0.2$  と有意な相関は見られなかった。しかし LAA % と DL<sub>CO</sub> は  $r = 0.72$ ,  $p < 0.001$  と強い相関を認めた。



単変量解析の結果より %FVC, IC, %DL<sub>CO</sub>, mMRC, SMI を変数とした多変量解析を行い、肺活量と SMI が有意な説明因子と考えられた。(下表)

単変量			
	r		r
age	-0.28	LAA %	-0.26
%FEV <sub>1</sub>	0.28	mMRC	-0.45 *
%FVC	0.55 **	CAT	-0.28
IC	0.49 **	PaO <sub>2</sub>	-0.02
IC/TLC	0.33	PaCO <sub>2</sub>	0.14
RV/TLC	-0.39 *	BMI	0.33
%DL <sub>CO</sub>	0.47 *	SMI	0.59 **

\*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$

多変量 (Stepwise)			
	$\beta$	p	R <sup>2</sup>
%FEV <sub>1</sub>	-0.44	0.05	
%FVC	0.37	0.05	
IC	0.11	0.63	
%DL <sub>CO</sub>	0.14	0.50	
mMRC	-0.14	0.48	
SMI	0.44	0.02	
Cumulative R <sup>2</sup>			0.45

## 考 察

骨格筋量低下，肺機能低下が身体活動性に関連していたが，呼吸機能の各指標の中，気流閉塞の程度よりも肺活量，残気率，予備吸気力や肺拡散能が有意に関連していた。肺拡散能とCT肺気腫病変（LAA%）は強く関連するが，LAA%と身体活動性とは有意な関連は認めなかった。

## 結 論

COPD患者の身体活動性は拡散能低下に代表される肺実質障害と密接に関連しており，特に肺活量や骨格筋量に関連していた。

## 謝 辞

京都大学大学院医学研究科人間健康科学系専攻  
青山朋樹先生，吉村和也先生

## 参考文献

1. 日本呼吸器学会ガイドライン第4版
2. Waschki B, et al: Physical activity is the strongest predictor of all-cause mortality in patients with COPD: a prospective cohort study. Chest. 2011 Aug ; 140 (2) : 331 - 42
3. 国民健康指標 厚生省の指標



# COPD 患者における肺動脈径の経時的な評価

室 繁郎, 佐藤 晋, 清川 寛文, 伏屋 芳紀  
長谷川浩一, 谷村 和哉, 平井 豊博, 三嶋 理晃

京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学

## はじめに

COPD 患者における肺高血圧は重要な併存症であり、独立した予後因子とされる<sup>1,2)</sup>。近年、肺動脈/大動脈比 (PA/A 比) が COPD 患者における肺高血圧の評価に有用であることが示された<sup>3)</sup>。さらに PA/A 比が増悪のリスク因子になることも示された<sup>4)</sup>。しかし縦断的な検討はこれまで為されておらず、経時的な変化については依然不明である。今回我々は、COPD 患者における PA/A 比の経時的な変化を横断的かつ縦断的に検討し、増悪自体が PA/A 比に及ぼす影響を検討した。

## 対象と方法

当院呼吸器内科専門外来通院中の COPD 患者を対象とした前向き観察研究を行った。COPD 増悪を症状日誌により同定し、観察期間中、少なくとも 1 年に 1 回、定期的評価を安定期に行った。検討対象からは呼吸不全・他の心肺疾患合併例を除外した。観察期間は 2 年間で、評価項目として、胸部 CT 画像解析 (PA/A 比, LAA%), 肺機能検査, 動脈血液ガス分析を行った。また PA/A 比増加率を%/年として算出した。

## 結果

101 例の COPD 患者をエントリーし、2 年間観察し得たのは 66 例 (表 1) で、期間中 29 例が少なくとも 1 回以上の増悪を来し、増悪群と非増悪群との背景には、有意差は無かった。PA/A 比は増悪群が 0.74, 非増悪群が 0.70 で統計学的有意差はなかった。(図 1)

表 1

Characteristics	Values
年齢, 歳	72.5 (66.0, 77.3)
性別, 男性:女性	62:4
身長, cm	162.5 (158.0, 168.0)
体重, kg	59.0 (49.0, 61.0)
Body Mass Index	20.9 (19.3, 22.7)
喫煙状態, 現喫煙:過去喫煙	14:52
喫煙量, pack-year	55.0 (40.0, 84.0)
FEV <sub>1</sub> , L	1.32 (0.93, 1.79)
%FEV <sub>1</sub> , %	50.9 (37.2, 61.5)
DL <sub>CO</sub> /V <sub>A</sub> mL/min/mmHg/L	2.57 (1.88, 3.26)
PA/A ratio	0.72 (0.65, 0.79)
LAA%, %	34.3 (28.0, 41.0)
PaO <sub>2</sub> , mmHg	74.8 (69.6, 83.6)

症例全体では PA/A 比は 0.72 から 0.73 と僅かながら経時的に有意に増加し、増悪群において増加率は 1.31%/年と非増悪群の 1.11%/年に比べ有意に高かった。(図 2)

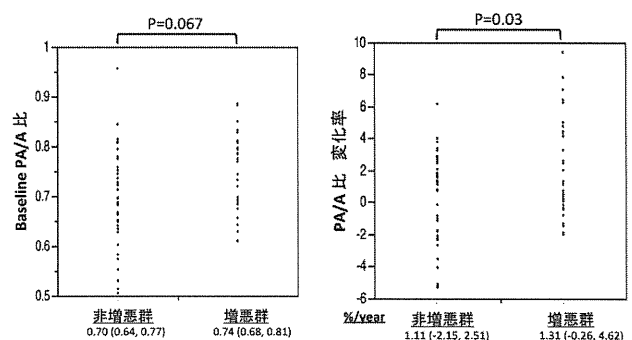


図 1

図 2

PA/A 比の変化に寄与する因子を多変量解析により検討し、増悪の有無と対標準 1 秒量の低下が寄与する因子として同定された。(表 2)

表 2

	R <sup>2</sup>	p-value
増悪の有無	0.10	0.02
Δ%FEV <sub>1</sub>	0.05	0.05

## 考 察

既報の様な PA/A 比 > 1 が増悪のリスクを予見する、という結果は得られず、日本人 COPD 患者の PA/A 比は欧米人に比して低い可能性が示唆される。しかしながら、長期的には PA/A 比は増大傾向にあり、COPD の増悪が増大を加速させることが示唆された。増悪による肺高血圧の悪化、それによりさらに増悪リスクが高まる、悪循環が生じている可能性が示唆される。

## 結 論

COPD 患者の PA/A 比は経時的に増大し、その増加は COPD 増悪により加速する。

## 参考文献

1. Oswald-Mammosser M et al: Prognostic factors in COPD patients receiving long-term oxygen therapy. Importance of pulmonary artery pressure. CHEST 1995; 107: 1193-1198
2. Wrobel JP et al: Mechanisms of pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease: a pathophysiologic review. J Heart Lung Transplant 2012; 31: 557-64
3. Progressive dilatation of the main pulmonary artery is a characteristic of pulmonary arterial hypertension and is not related to changes in pressure. CHEST 2010; 138: 1395-1401
4. Wells et al: Pulmonary arterial enlargement and acute exacerbations of COPD. N Engl J Med 2012; 367: 913-21

# COPD の全身性炎症に関する研究

河瀬 成穂<sup>1</sup>, 宮本真太郎<sup>1</sup>, 大西 広志<sup>1</sup>, 窪田 哲也<sup>1</sup>

並川 努<sup>2</sup>, 花崎 和弘<sup>2</sup>, 横山 彰仁<sup>1</sup>

高知大学医学部血液・呼吸器内科学<sup>1</sup>, 高知大学医学部外科学<sup>2</sup>

はじめに

慢性閉塞性肺疾患(Chronic Obstructive Pulmonary Disease: COPD)はタバコ煙などの有害物質を長期間吸入することで生じる肺の炎症性疾患である<sup>1)</sup>。しかし, COPDは喫煙者の20-30%にしか発症しないために, タバコ煙などの外的要因のみならず, 患者自身の内的要因も関与していると考えられる。また, COPDなどの閉塞性肺疾患において, 心血管疾患や糖尿病との関連が指摘されている<sup>2,3)</sup>。肺は外界に開いた臓器であり, 肺胞腔内に多数の肺胞マクロファージが存在し, 明らかな呼吸器疾患がなくても炎症の場でありうると考えられている。COPDでは肺局所での炎症が漏れ出し全身性炎症と関連していることが示唆されている。ただ, この全身性炎症が生ずる機序に関しては不明な点が多い。

これまでに我々は, より早期のCOPDではすでに潜在性の動脈硬化が存在すること<sup>4)</sup>, 一方で, 糖尿病はより進行したCOPDで生じやすい併存症と考えられることを明らかにしてきた<sup>5)</sup>。このような併存症は全身性炎症に関連するといわれている。

明らかな呼吸器疾患がない対象においても, 肺機能は高感度CRPと関連があると考えられており, 正常人の肺機能とCRPとの逆相関関係は喫煙や, メタボリック症候群の因子, 心肺持久力とは独立したものであることが報告されている<sup>6)</sup>が, 肺機能低下とCRPが関連する理由は明らかではない。

そこで本研究では, COPDの全身性炎症の起源として, 内臓脂肪炎症に焦点を絞り, 呼吸機能との関連を明らかにすることを目的とした。

対象と方法

2011年1月から2013年10月までに当院消化器外科で腹部の手術を受け, 腹部の脂肪採取と血清保存の文書同意を取得した204例のうち, 腹腔に影響する進行癌, 腹膜炎症例を除外したため, 最終的に120例を対象とした。

術中に採取した脂肪組織は回収後, ハサミでペースト状にし, 10% FCS加HBSS溶液にcollagenaseを添加して37℃で2時間インキュベートした。RBC lysing bufferで赤血球を除去し濾過後, 遠心分離し細胞を回収した。細胞数を測定し, サイトスピン標本を作製し各種染色を行った。内臓脂肪炎症の指標としては脂肪組織中のマクロファージ(CD68陽性細胞;%)を用いた。また, リンパ球数, CD4/8比なども測定した。

術前に肺機能, 身長, 体重, 喫煙歴, 腹囲, 基礎疾患などをデータベース化し解析した。また, 血清中のアディポネクチン, レプチン, IL-6, TNF $\alpha$ , 高感度CRPなどをELISA法で測定した。

統計解析はJMP統計解析ソフトウェアVer. 7.0.1 (SAS Institute Inc. Cary, North Carolina)を用いて行った。個々のグループ間の比較はMann-Whitney U test, もしくはKruskal-Wallis testを用いて行った。相関関係については, Pearsonの順位相関係数を用いた。p<0.05を有意とした。

結果

研究対象とした120例を%VCで3群に分割し, Table 1に示す。120例のうち, 閉塞性換気障害を有する症例は34例(28.3%)であった。FEV1%と高感度CRPの間には有意な相関を認めなかったが, %VCとの間に有意な負の相関関係を認

Table 1.

% predicted VC Tertile	I n = 39	II n = 40	III n = 41	p value
mean (range)	87.0 (64.4–97.3)	104.0 (98.0–111.4)	121.5 (111.0–137.6)	
Age	73.8 (± 11.0)	68.3 (± 10.6)	68.4 (± 10.3)	p < 0.05 <sup>*,+</sup>
Sex (M/F)	24/15	27/13	25/16	
Smoking Status (current/former/never)	6/15/18	10/17/13	10/17/14	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.0 (± 3.8)	22.9 (± 2.8)	22.8 (± 3.0)	
Abdominal Circumference (cm)	85.0 (± 11.2)	84.2 (± 6.4)	85.3 (± 7.5)	
FEV <sub>1</sub> /FVC (%)	73.1 (± 11.7)	76.2 (± 9.9)	71.7 (± 8.2)	p < 0.05 <sup>§</sup>
% predicted FEV <sub>1</sub> (%)	99.4 (± 27.4)	111.3 (± 17.5)	121.5 (± 20.4)	p < 0.05 <sup>*,+</sup>
hsCRP (mg/dl)	0.41 (± 0.56)	0.25 (± 0.35)	0.20 (± 0.28)	p < 0.05 <sup>+</sup>
Adiponectin (μg/ml)	8.2 (± 5.8)	4.7 (± 2.9)	7.3 (± 6.7)	p < 0.05 <sup>*,§</sup>
Leptin (ng/ml)	3.9 (± 6.1)	5.0 (± 7.1)	2.6 (± 2.7)	
IL-6 (pg/ml)	5.0 (± 7.7)	3.8 (± 5.8)	3.6 (± 4.7)	
TNF α (pg/ml)	1.6 (± 0.8)	1.6 (± 0.7)	1.4 (± 0.7)	
Adipose tissue macrophage (%)	7.2 (± 3.8)	6.6 (± 3.1)	5.4 (± 3.1)	p < 0.05 <sup>+</sup>

Values are mean (± SD). P values are not significant unless presented.

\* Tertile I vs. Tertile II

+ Tertile I vs. Tertile III

§ Tertile II vs. Tertile III

めた (p = 0.04) (Figure 1)。血清 TNF α, IL-6 は FEV<sub>1</sub>%, %VC とは有意な相関を認めなかったが、閉塞性障害を有する症例では血清 IL-6 が有意に高値であった (p = 0.04)。

一方、内臓脂肪マクロファージについて検討したところ、閉塞性換気障害の有無で内臓脂肪マクロファージには差を認められなかった。また、FEV<sub>1</sub>% と内臓脂肪マクロファージは有意な相関を認めなかったが、%VC とは有意な負の相関が

認められた (p = 0.01) (Figure 2)。内臓脂肪マクロファージは BMI と有意な正の相関関係にあった (p = 0.013) が、腹囲とは有意な関係を認めなかった (Figure 3)。

内臓脂肪マクロファージに関わる因子を検討するために単変量解析, 多変量解析を行った。重回帰分析を行うと、%VC は BMI, 腹囲とは独立して内臓脂肪マクロファージに関係する因子であった (Table 2)。

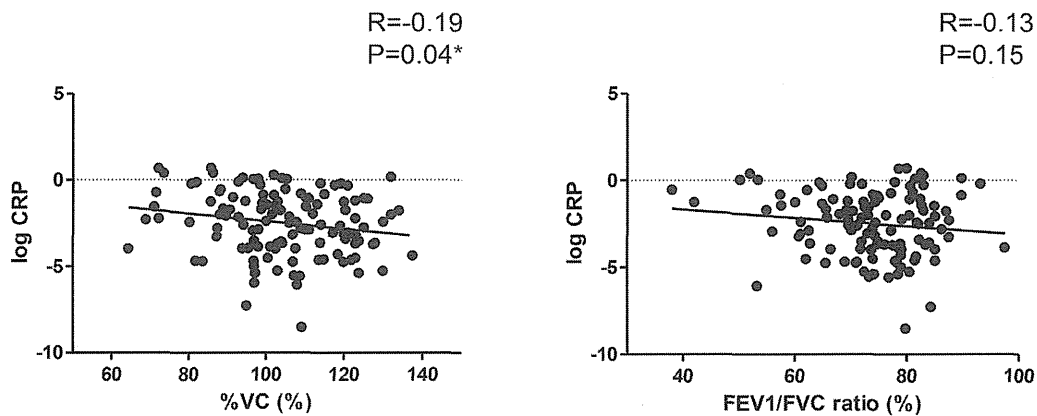


Figure 1

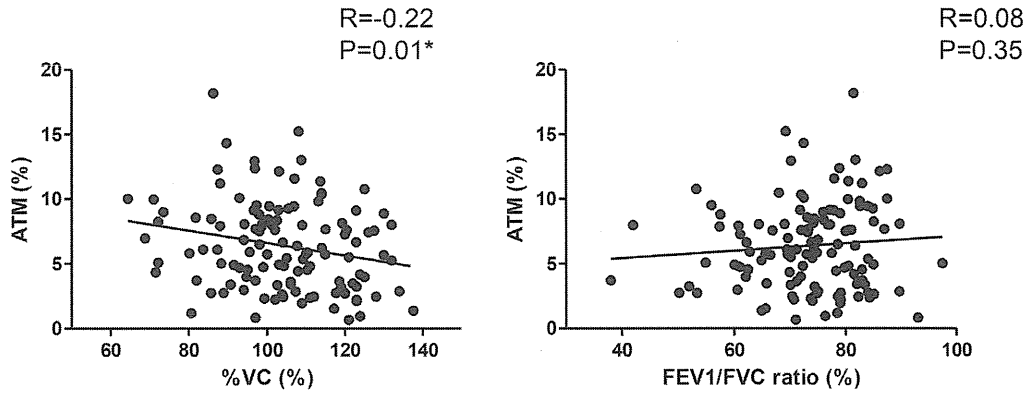


Figure 2

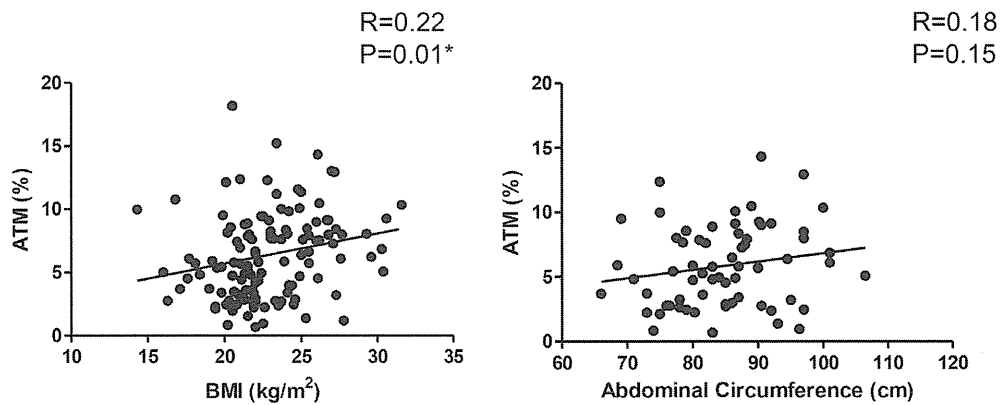


Figure 3

Table 2.

A) Univariate analysis of ATM			
	$\beta$	t	p value
Age	-0.03	-0.33	0.74
Sex	-0.12	-1.35	0.18
% VC	-0.22	-2.48	0.01*
FEV <sub>1</sub> /FVC	0.08	0.92	0.36
smoking	-0.03	-0.39	0.70
BMI	0.23	2.53	0.01*
Abdominal Circumference	0.18	1.45	0.15
hsCRP	0.01	0.10	0.91

B) Multivariate Stepwise Analysis of ATM			
	$\beta$	t	p value
% VC	-0.22	-2.45	0.02*
BMI	0.22	2.50	0.01*

考 察

本研究では、COPDの全身性炎症の起源として腹部内臓脂肪が関与するか否かを明らかにするた

め、閉塞性換気障害と腹部内臓脂肪炎症、アディポサイトカインとの関連について検討した。健康人から腹部内臓脂肪を採取することは倫理的に問題があるため、当院で腹部手術が行われた症例から腹部内臓脂肪を採取し検討した。このため、内臓脂肪に影響しない病期の癌を対象とし、進行癌症例や内臓脂肪に影響しうる薬剤を使用していた症例は除外した。

本研究では閉塞性障害の指標ではなく、肺の容量を示す指標と内臓脂肪炎症関係することを明らかにした。すなわち、%VCが低い群ではより内臓脂肪にマクロファージが浸潤していた。また内臓脂肪マクロファージ浸潤はBMIとも関係するが、これとは独立した因子であった。このことは肺機能低下時に認められるCRP上昇の由来のひとつとして、内臓脂肪が関係することを示している可能性がある。

肥満は肺機能低下と関係する<sup>7)</sup>。本研究では、肺機能、内臓脂肪マクロファージと腹囲は関係が乏しかったが、BMIとは関係していた。肥満と肺機能低下はそれぞれ独立したCRP増加因子と考えられているが、本研究でも両者とも内臓脂肪炎症と関係しており、両者の存在が内臓脂肪炎症をより増強し、CRP上昇と関連しているのかもしれない。

肺機能の正常内での低下はpreclinicalな肺疾患である可能性がある。例えば長く続く潜在的なCOPDなどがある。病気のない健常人の肺機能は若年での肺の発達と関連する可能性がある。いくつかの研究により、出生体重と関連する可能性が指摘されている<sup>8)</sup>。これらの研究によれば出生体重が低いと成人してからの肺機能がより低下することが言われている。出生体重は糖尿病をはじめとした様々な生活習慣病の発症頻度と関係することが報告されており、Barker仮説と呼ばれている<sup>9)</sup>。本研究は、Barker仮説の細胞学的な証拠を提供するものかもしれない。

## 結 論

閉塞性換気障害と腹部内臓脂肪炎症は関連せず、COPDの全身性炎症の起源として内臓脂肪の関与は乏しいと考えられた。一方、低肺機能(%VCの低下)と内臓脂肪マクロファージは関連が認められた。本研究の対象症例に重症COPDは含まれていないが、肺活量が低下したCOPDの進行例では、低肺機能と脂肪炎症が関連する可能性が考えられた。

## 参考文献

1. 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
2. Sidney S, Sorel M, Quesenberry CP Jr, DeLuise C, Lanes S, Eisner MD : COPD and incident cardiovascular disease hospitalizations and mortality: Kaiser Permanente Medical Care Program. *Chest* 2005 ; 128 : 2068-2075
3. Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agusti AG : Mortality in COPD: Role of comorbidities. *Eur Respir J* 2006 ; 28 : 1245-1257
4. Iwamoto H, Yokoyama A, Kitahara Y, Ishikawa N, Haruta Y, Yamane K, Hattori N, Hara H, Kohno N : Airflow limitation in smokers is associated with subclinical atherosclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2009 ; 179 : 35-40
5. Yamane T, Yokoyama A, Kitahara Y, Miyamoto S, Haruta Y, Hattori N, Yamane K, Hara H, Kohno N : Cross-sectional and prospective study of the association between lung function and prediabetes. *BMJ Open* 2013; 3 : e002179
6. Aronson D, Roterman I, Yigla M, Kemer A, Avizohar O, Sella R, Bartha P, Levy Y, Markiewicz W : Inverse association between pulmonary function and C-reactive protein in apparently healthy subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 2006 ; 174 : 626-632
7. Salome CM, King GG, Berend N : Physiology of obesity and effects on lung function. *J Appl Physiol* 2010 ; 108 : 206-211
8. Barker DJ, Godfrey KM, Fall C, Osmond C, Winter PD, Shaheen SO : Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease. *BMJ* 1991; 303 : 671-675
9. Barker DJ, Osmond C : Infant mortality, childhood nutrition and ischemic heart disease in England and Wales. *Lancet* 1986 ; 1 : 1077-1081

# 気腫型 COPD における LVRS 後の肺循環動態が 予後に及ぼす影響に関する研究

白石 素公, 渡辺憲太郎

福岡大学医学部呼吸器内科学

はじめに

LVRS (Lung Volume Reduction Surgery) は重症肺気腫に対する外科治療で有るが、その中での症例の選択が必要な事も有り近年あまり行われなくなっている。気腫型 COPD に対する LVRS の予後を検討した NETT study<sup>1)</sup> では、high risk 群として %FEV<sub>1</sub> < 20%, %DL<sub>CO</sub> < 20%, 気腫性変化の均一性を挙げ、さらに気腫性変化の分布が上葉優位、非上葉優位の何れか、運動耐用能の良し悪しで 4 群に分け予後を検討している。

COPD の予後因子には年齢、性差、喫煙、呼吸困難の程度、FEV<sub>1</sub>、気腫病変の程度、肺高血圧、運動耐容能、身体活動性、栄養、増悪の頻度、全身併存症と肺合併症などが報告されている<sup>2)</sup>。また、多因子による複合的評価として、体重減少 (BMI)、気流閉塞 (airflow obstruction)、呼吸困難指数 (dyspnea index)、運動耐用能 (exercise performance) を組み合わせた BODE index が、予後の推定に有用である<sup>2,3)</sup>。

しかしながら気腫型 COPD が治療対象である LVRS のリスクファクターや予後に循環系因子は検討されていない。気腫型 COPD と非気腫型 COPD では肺血管床の破壊や気道病変の違いのため、換気血流分布パターンが異なり肺循環動態の違いが考えられ<sup>4)</sup>、対象を気腫型 COPD にしほり検討することは重要と考えられる。そこで LVRS 前後の循環系因子と予後との関係を検討した。

対象と方法

対象は 1996 年 4 月から 2000 年 3 月までの間、当院に肺容量減少術 (Lung volume reduction

surgery : LVRS) 目的にて入院し、右心カテーテル検査の同意を得た気腫型 COPD 患者 27 人。男性 27 人、女性 0 人。年齢は 65 ± 8 歳、身長は 164 ± 5 cm、体重は 52 ± 8 kg、BMI は 19 ± 3、ブリックマンインデックスは 1360 ± 780。

## ①呼吸機能検査

安静時に呼吸機能検査 (FVC, FEV<sub>1</sub>) を行った。FVC, FEV<sub>1</sub> は気管支拡張剤 (procaterol 20 μg) を吸入し 15 分後に測定した。

## ②右心カテーテル検査

安静仰臥位にて右鼠径静脈からスワンガンツカテーテルを挿入し平均肺動脈圧 (mPa) を測定した。心係数 (CI) は熱希釈法にて 3 回測定し平均値から求め、1 回拍出係数は心係数と心拍数から求めた。

圧測定、心係数の測定は室内空気呼吸下にて行った後、低酸素性血管攣縮の影響を除くために酸素 10 L/min の流速にてリザーバーマスク呼吸を 10 分間行った後、その呼吸条件のまま測定した。

## ③予後調査

紹介元や転院先の医療機関に封書を郵送し、2010 年 3 月までの予後を後ろ向きに調査した。回答がなかった施設には電話にて調査の趣旨を説明し調査に協力して頂いた。この調査は院内の臨床研究審査委員会の承諾を得ている (No. 10-5-10)。

## ④統計

生存曲線を Kaplan-Meier 法を用いて描き、予後の比較は BMI, %FVC, %FEV<sub>1</sub>, mPa, CI, SI の中央値にて 2 群に分け Cox-Mantel 検定を行った。

## 結果

### ①呼吸機能検査

LVRs 前後の呼吸機能検査結果を表1に示す。%FVCは $71 \pm 17\%$ から $90 \pm 18\%$ ，%FEV<sub>1</sub>は $27 \pm 9\%$ から $39 \pm 15\%$ に改善した。

### ②右心カテーテル検査

LVRs 前後の右心カテーテル検査結果を表1に示す。mPaはLVRs前22.6mmHg，LVRs後22.4mmHgと変化なく，100%酸素吸入にて19.6mmHgと低下した。CIはLVRs前2.9L/min/m<sup>2</sup>，LVRs後2.8L/min/m<sup>2</sup>，SIはLVRs前36.8 mL/beats/m<sup>2</sup>，LVRs後36.5 mL/beats/m<sup>2</sup>と正常下限だった。(正常値：CI；2.8～4.2L/min/m<sup>2</sup>，SI；30～60 mL/beats/m<sup>2</sup>)

### ③予後

27人中25人が2010年3月31日までに死亡しており，死因に癌が3名(肺癌2名，前立腺癌1名)，脳梗塞が1名含まれていた。これらの死因を除い

た21名(呼吸不全20名，肺炎1名)と生存2名の計23人の予後を検討した。

全体の生存曲線を示す(図1)。5年生存率は約60%であった。

BMIの中央値で2群に分けて生存曲線(図2)を描くと，予後に差を認めなかった。

LVRs後の%FVC，%FEV<sub>1</sub>の中央値で分けた2群間の生命予後に差がなかった(図3，図4)。

LVRs後のmPaを室内呼吸下にて測定すると，mPaを20mmHgで2群に分けた場合，予後に差を認めなかった。10Lリザーバーマスク呼吸下では20mmHgで2群に分けると $p=0.053$ と予後への影響が示唆された。(図5)

LVRs前後のCIの中央値にて2群に分けた場合，予後に差を認めなかった。(図6)

LVRs前後のSIの中央値にて2群に分けた場合，LVRs前は予後に差を認めなかったが，LVRs後は $p<0.05$ と予後への影響を認めた(図7)。

表1. LVRs 前後の肺機能検査，右心カテーテル検査結果

		LVRs 前 (n = 23)	LVRs 後 (n = 23)
%FVC	(%) 気拵剤吸入後	$71 \pm 17$	$90 \pm 18$
%FEV <sub>1</sub>	(%) 気拵剤吸入後	$27 \pm 9$	$39 \pm 15$
mPa	(mmHg)	$22.6 \pm 4.5$	$22.4 \pm 4.9$
	100%酸素吸入下		$19.6 \pm 4.2$
CI	(L/min/m <sup>2</sup> )	$2.9 \pm 0.7$	$2.8 \pm 0.4$
SI	(mL/beats/m <sup>2</sup> )	$36.8 \pm 11$	$36.5 \pm 7$

mPa (平均肺動脈圧)，CI (心係数：2.8～4.2)，SI (1回拍出係数：30～60)

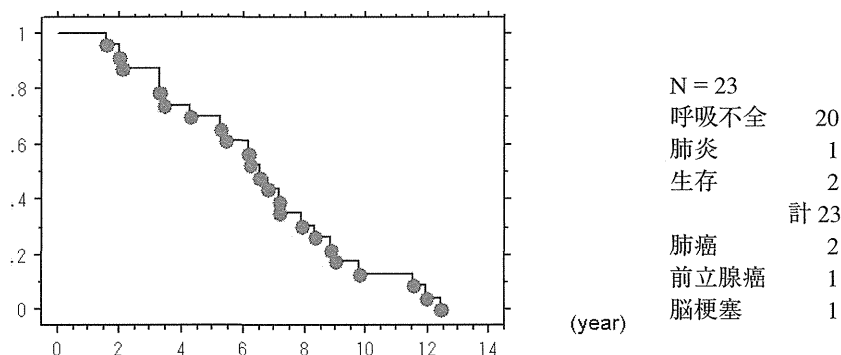


図1. 生存曲線：全体(癌，脳梗塞による死亡を除く (n = 23))



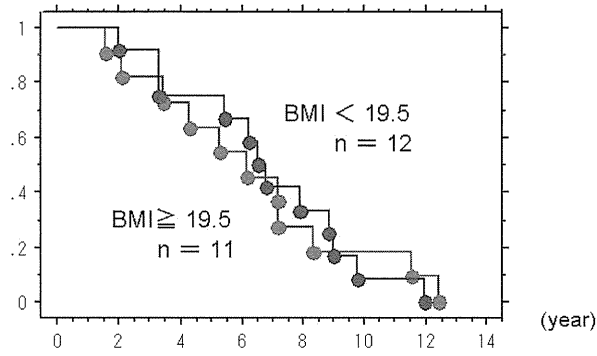
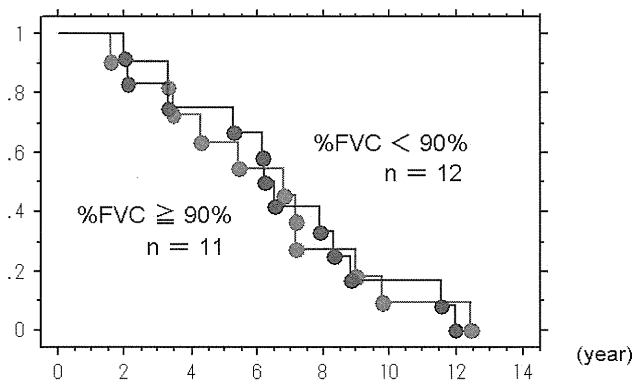
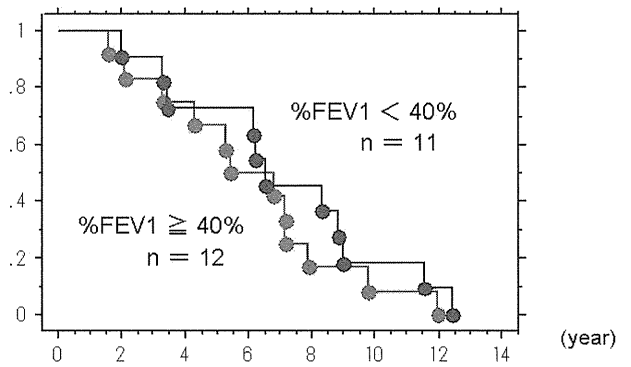


図 2. 生存曲線 : LVRs 後の BMI (n = 23)



(癌, 脳梗塞による死因(4名)を除く)

図 3. 生存曲線 : LVRs 後の %FVC (n = 23)



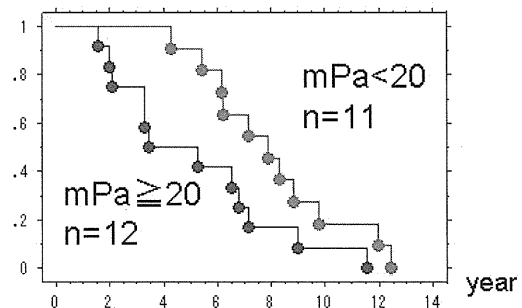
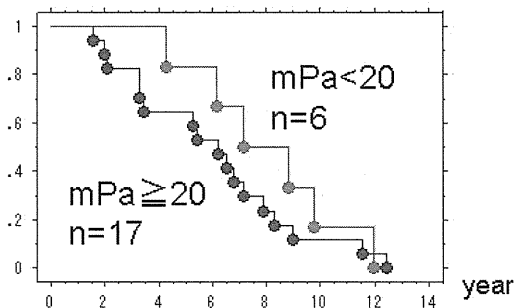
(癌, 脳梗塞による死因(4名)を除く)

図 4. 生存曲線 : LVRs 後の %FEV<sub>1</sub> (n = 23)

room air 呼吸

10L リザーバマスク 呼吸

P=0.0503



(癌, 脳梗塞による死因(4名)を除く)

図 5. 生存曲線 : LVRs 後の平均肺動脈圧 (mPa) n = 23

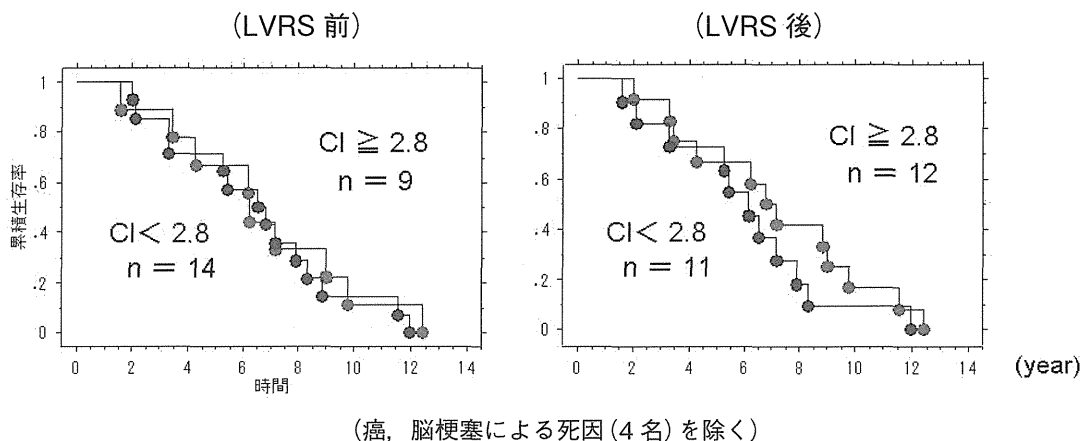


図6. 生存曲線：LVRS前後の心係数 (CI) n = 23

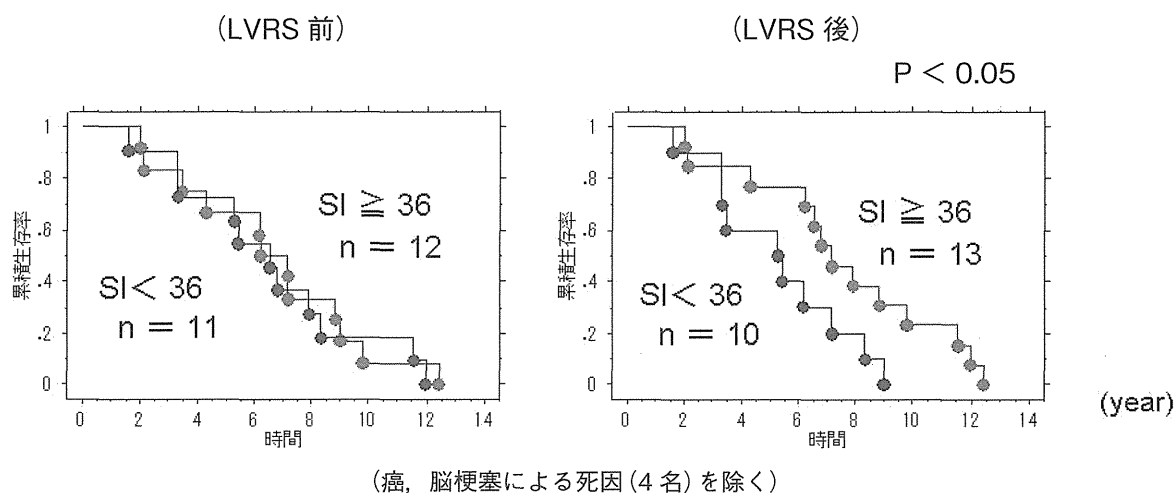


図7. 生存曲線：LVRS前後の1回拍出係数 (SI) n = 23

### 考 察

LVRS後の気腫型COPDを対象として、右心カテーテル検査を行い肺動脈圧測定、心拍出量測定によって循環系因子を評価して、予後に及ぼす影響を調べた。低酸素性肺血管攣縮の影響を除くために酸素をリザーバマスク10L/minの流速で10分間呼吸し、その呼吸条件のまま測定した。この条件下では低酸素性肺血管攣縮は十分に改善していると考えられる。

閉塞性障害の程度はCOPDの予後に影響するが、多様性があり、それだけでは規定できないことが指摘されている。今回の研究においては閉塞

性障害が強い群の中での検討で有ったため、閉塞性障害では予後に差が出なかったと考えられる。さらに、今回の症例が気腫型COPDに限定したことや、死因に感染の合併が少なくほとんどの患者が呼吸不全にて死亡していることも影響した可能性がある。

今回の研究で低酸素性肺血管攣縮の影響を除いた平均肺動脈圧が気腫型COPDの予後に影響することが示唆された。LVRS後の内科的治療に関しての個々のデータは無いが、LVRSを行った1996年4月から2000年3月までの期間、その後しばらくの期間の薬物療法はSAMAの吸入またはテオフィリンの内服であり、呼吸状態が悪化する

ると在宅酸素療法を行っていた。今回検討した症例に在宅酸素に移行した症例も含まれていたと考えられ、酸素吸入にて平均肺動脈圧が正常となる症例の予後を反映した可能性がある。

LVRS 前後の CI は予後に影響しなかった。今回の右心カテーテル検査は安静時に行っており、そのため予後に影響しなかった可能性がある。

一方、LVRS 後の SI は心機能が保たれている群の予後が良かった。CI と同様に安静時の検査であるが、労作時に心拍数が増加した場合、SI と心拍数の積である CI が増加すると考えられ、労作時の CI の指標になっている可能性がある。これは COPD の安静時心拍数が少ない症例ほど予後が良いとの報告<sup>5)</sup> が有るが、それを裏付けるものと思われる。

LVRS 前の SI が予後に影響しなかったが、LVRS による肺過膨張の改善や肺血管床の減少などにより、LVRS 前後で SI が変化したため予後に影響しなかったと考えられる。

## 結 論

LVRS の適応となる気腫型 COPD において安静

時の心機能検査では、LVRS 後の 1 回拍出係数、および低酸素性肺血管攣縮の影響を除いた状態の肺動脈圧が予後に影響することが示唆された。

## 謝 辞

本研究に当たって、吉田稔(福岡大学名誉教授)、石橋正義、豊島秀夫、近藤紫寿、山本文夫、吉村力の各先生の指導・協力を得ました。ここに深謝申し上げます。

## 参考文献

1. Gerard J. C. et al. : N Engl J Med 2003, 348 : 2059 – 2073
2. 日本呼吸器学会 COPD ガイドライン第 4 版制作委員会 : 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 ; 2013 年 4 月 p115 – 117
3. Jonathan BO. et al. : J Heart Lung Transplant. 2006; 25 : 745-755
4. Tohn B. West. : Pulmonary Pathophysiology : The Essentials 7th edition, 2008 Lippincott Williams & Wilkins, p 62 – 68
5. Magnus T. J. et al. : Resting heart rate is a predictor of mortality in COPD. Eur Respir J 2013 ; 42. 341 – 349

# わが国の COPD 患者を対象とした BODE index の妥当性

吉川 雅則, 友田 恒一, 山本 佳史, 藤田 幸男

山内 基雄, 児山 紀子, 木村 弘

奈良県立医科大学内科学第二講座

## はじめに

慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 患者の予後因子として気流制限の重症度や労作時呼吸困難の程度, 運動耐容能, 栄養状態などの関与が報告されてきた。Celli ら<sup>1)</sup> は, 栄養状態の指標である body mass index (BMI) に加えて呼吸機能, 労作時呼吸困難, 運動能を加えた, 多元的な予後因子として BODE index を提唱した (表 1)。BODE index が %FEV<sub>1</sub> 単独よりも優れた予後予測因子となることが示されたが, わが国の COPD 患者における有用性は確立されていない。特に, わが国では体重減少の頻度が欧米と比較して高率かつ高度であり<sup>2)</sup>, BMI のカットオフ値やスコアリングの妥当性を検討する必要がある。また, 除脂肪体重 (fat-free mass : FFM) は呼吸筋力や運動耐容能の重要な規定因子であり, 体重よりも鋭敏な予後因子となる<sup>3,4)</sup>。

本研究では BODE index が, わが国の COPD 患者においても, 欧米と同様に予後予測因子として有用であるか否かを検討する。特に, BMI のカットオフ値が 21 kg/m<sup>2</sup> であることやスコアリングの妥当性に注目して解析を行う。さらに, 体重の

みならず FFM の評価を加えることによって, 新たな多元的予後指標の開発を試みる。

## 対象と方法

1) 研究デザイン: 多施設共同前向きコホート試験

2) 対象: 当科あるいは当科関連病院および西日本 COPD 臨床研究推進機構: CRP-LoW (代表世話人: 京都大学三嶋理晃教授) の参加施設において通院中の COPD 患者を対象とする。

3) 対象者の適格基準と除外基準

### ①適格基準

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

### ②除外基準

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

4) 患者登録と経過観察

当該施設において登録時諸評価 (表 2) を行い, 登録後 3 年間の経過観察を行う。登録目標症例数は 600 例とし, 登録期間は平成 26 年 3 月 31 日までとする。

除脂肪体重の指標である上腕筋囲 (AMC) は, 簡易アディポメーターを用いて上腕三頭筋部皮下脂肪厚 (TSF) を測定して算出する。AMC, TSF は標準値<sup>5)</sup> に対する比率で表す。測定可能な施設においては dual energy X-ray absorptiometry (DXA) により FFM を測定し, 身長 (m) の 2 乗で除した FFMI で評価する。体重・BMI, FFM, 労作時呼吸困難, 呼吸機能の評価は 1 年毎に実施する。また, 経過観察中における増悪回数や死因を

表 1. BODE index

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

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