

肺気腫患者のエネルギー代謝に関する研究

奈良県立医科大学第2内科学教室

夫 彰 啓

ENERGY EXPENDITURE IN PATIENTS WITH PULMONARY EMPHYSEMA

AKIHIRO FU

Second Department of Internal Medicine, Nara Medical University

Received February 2, 1998

Abstract: Resting energy expenditure (REE) in 21 ambulatory stable outpatients with pulmonary emphysema (age: 70.5 ± 8.4 , %IBW: 77.9 ± 12.5 , FEV_{1.0}: 0.98 ± 0.36) was evaluated and compared with that of in 14 age-matched senior healthy controls (age: 71.6 ± 6.0 , %IBW: 94.5 ± 13.4), and with that of 12 younger adult healthy controls (age: 29.8 ± 5.1 , %IBW: 92.4 ± 6.0). REE in malnourished patients (%IBW < 90; 73.0 ± 7.6 , N=14) was compared with that of normonourished patients (%IBW ≥ 90 ; 92.0 ± 5.6 , N=7). The effects of supplementary nutritional therapy with BCAA enriched elemental diet in addition to usual diet in 4 malnourished patients (total calorie: REE $\times 1.7$, term: 9 ± 4.5 months) also was assessed.

The mean value of REE in age-matched controls was significantly lower than that in younger controls (%REE, i.e. REE/REE pred. $\times 100$; 86.5 ± 8.7 vs 97.8 ± 13.5 , $p < 0.05$). The mean value of REE in the patient group was significantly higher than those in the 2 control groups (%REE; 115.9 ± 12.0 , $p < 0.01$, respectively). The mean value of REE in the malnourished patients was significantly higher than that in the normonourished patients (121.9 ± 7.9 vs 109.1 ± 9.2 , $p < 0.01$). There were no significant differences in lung function tests between the two patient groups. The mean value of REE in the normonourished patients was even significantly higher than that in age-matched controls ($p < 0.01$).

There were significant correlations found between %REE and FEV_{1.0}, %FVC, FEV_{1.0}%, %DLco/V_A and RV/TLC% in 21 emphysema patients by using single regression analysis ($p < 0.05$).

Improvement in nutritional status of 4 malnourished patients was found in terms of BW, %IBW, TSF, GS and Fischer ratio of plasma amino acids, but REE/kg after nutritional therapy was lower than that before the therapy (26.0 ± 3.5 vs 28.5 ± 1.8 , $p = 0.19$, paired t-test).

These results indicate that hypermetabolism and lung function are closely correlated in emphysema patients, and that appropriate supplementary nutritional therapy might have a significant effect on disadvantageous hypermetabolism in terms of improvement of body weight and efficiency of ventilation.

Index Terms

pulmonary emphysema, malnutrition, resting energy expenditure (REE), hypermetabolism, pulmonary function, nutritional support

結 言

慢性閉塞性肺疾患(chronic obstructive pulmonary disease: COPD), なかでも肺気腫患者では体重減少がしばしば認められ, 肺機能の悪化・労作時呼吸困難の進行に伴い体重減少も増強する^{1,2)}ことをよく経験する. 近年の北米での大規模な疫学調査³⁾や著者らの検討⁴⁾でも COPD 患者の体重減少は, 閉塞性換気障害などの肺機能から独立した予後因子の一つである可能性が示唆され, 慢性呼吸器疾患での栄養障害の重要性が認識されつつある. しかし, その栄養障害の機序や病態生理との関連には不明な点が多く, 近年, 臨床的に詳細な検討が始まったばかりである.

本研究では, 臨床的に安定した状態の外来肺気腫患者のエネルギー代謝の特徴を明確にする目的で

(1) 代謝に及ぼす年齢の生理的変化の影響を検討するため, 平均年齢 30 歳未満の若年健常成人対照(若年対照)と肺気腫症例と年齢を一致させた健常老年対照(老年対照)とで, 安静時エネルギー消費量(resting energy expenditure: REE)を間接カロリメトリーで測定し, 両者の代謝状態を比較した.

(2) 肺気腫患者のエネルギー代謝の特徴を, 体重減少などの栄養障害と肺機能障害などの病態生理との関連から検討した.

(3) 栄養治療のエネルギー代謝への栄養を検討するため, 体重減少のある肺気腫患者に外来で経口栄養補給療法を実施し, 3 カ月以上継続できた症例の各種栄養評価指標と代謝状態とを治療前後で比較した.

これらの検討から, 肺気腫患者のエネルギー代謝の特

徴, 特に代謝亢進の有無, 肺機能との関連および経口栄養補給療法の代謝・栄養状態への影響に関して新しい知見を得たので報告する.

対 象 (Table 1)

奈良県立医科大学第二内科外来を定期通院中の慢性肺気腫患者(患者群)21 例(男性 19 例, 女性 2 例; 年齢 70.5 ± 8.4 歳, %標準体重(%ideal body weight: %IBW) 77.9 ± 12.5, 1 秒量(forced expiratory volume in one second: FEV_{1.0}) 0.98 ± 0.36 L)を対象とした. 患者群は肺機能所見と胸部 CT 像での肺野低呼吸領域の存在などから, 肺気腫研究会の診断基準⁵⁾によって臨床的に肺気腫と診断した. 患者群と年齢・性別を一致させた老年対照群 14 例(男性 10 例, 女性 4 例, 年齢 71.6 ± 6.0 歳, %IBW 95.4 ± 13.4)と, 若年対照群 12 例(男性 11 例, 女性 1 例, 年齢 29.8 ± 5.1 歳, %IBW 92.4 ± 6.0)とを健常成人対象とした. 尚, この研究の患者と対照とにおいて糖尿病・甲状腺機能異常等の代謝・内分泌疾患など, 基礎代謝量に影響を及ぼす合併症を持つ例, 在宅酸素療法(home oxygen therapy, HOT)施行例は除外した.

次に, 肺気腫患者での体重減少の有無による代謝状態の比較は, 患者群を体重減少群(%IBW < 90; 14 例, %IBW 73.0 ± 7.6; A 群)と, 正常体重群(%IBW ≥ 90; 7 例, 平均 %IBW 92.0 ± 5.6; B 群)との 2 群に分けて検討した.

体重減少のある肺気腫患者への経口栄養補給療法の栄養状態と代謝状態への影響は, A 群の中で, 外来での経口栄養補給療法を同意し, 同治療を 3 カ月以上(継続期間 9.0 ± 4.5 カ月)継続した男性 4 症例(%IBW 74.7 ±

Table 1. Characteristics of patients and control groups

	Emphysema patients			Age-matched senior healthy controls	Younger adult healthy controls
	total data	group A (%IBW < 90)	group B (%IBW ≥ 90)		
number	21	14	7	14	12
(male/female)	(19/2)	(13/1)	(6/1)	(10/4)	(11/1)
age	70.5 ± 8.4	70.9 ± 8.7	66.1 ± 7.5	71.6 ± 6.0	29.8 ± 5.1
%IBW	77.9 ± 12.5*	73.0 ± 7.6*	92.0 ± 5.6	95.4 ± 13.4	92.4 ± 6.0
FEV _{1.0} (L)	0.98 ± 0.36	0.93 ± 0.38	1.13 ± 0.60	N.D.	N.D.
RV/TLC (%)	58.8 ± 7.9	58.9 ± 7.7	58.7 ± 8.7	N.D.	N.D.
%DL _{CO} /V _A	38.5 ± 18.6	40.4 ± 21.7	35.3 ± 11.1	N.D.	N.D.
PaO ₂ (mmHg)	75.2 ± 7.7	74.0 ± 7.3	78.1 ± 8.6	N.D.	N.D.
PaCO ₂ (mmHg)	39.4 ± 4.6	39.2 ± 3.4	39.9 ± 17.1	N.D.	N.D.

*: p < 0.01 vs group B and healthy controls (unpaired t-test)

11.2)について検討した。

方 法

①%IBWと肺機能検査：

患者群と健常成人対照とは、松木⁹⁾の標準体重表で、性別と身体計測値(身長・体重)とから%IBWを算定した。患者群のみ当院中央臨床検査部で自動肺機能検査測定器(FUDAC 50；フクダ社製，東京)で肺機能検査を行った。残気量(residual volume：RV)，全肺気量(total lung capacity：TLC)および肺一酸化炭素拡散能(pulmonary carbon monoxide diffusing capacity：DLco)の予測値には各々西田らの予測式^{7,8)}を、また、機能的残気量の測定にはHe閉鎖回路法(恒常法)を用いた。

体重減少の有無での肺機能の比較(A群とB群)には、FEV_{1.0}，残気率(RV/TLC%)及び%拡散能(%DLco/V_A)の各測定値，および安静時動脈ガス分析値(Pao₂，Paco₂ mmHg)を用いた。

②間接カロリーメトリーによる代謝量測定：

間接カロリーメトリーは被験者の分時酸素消費量($\dot{V}O_2$)・分時二酸化炭素生成量($\dot{V}CO_2$)を吸気・呼気ガスから測定して、エネルギー消費量を計測する。REE測定条件は発熱など代謝状態に影響する要因が無く、10時間

以上絶食後の早期空腹時とした。代謝測定装置(DELTA TRAC；DATEX社製，フィンランド)と用い、REE測定前30分以上安静状態を保たせ、仰臥位の被験者に呼気ガス測定用フード(canopy)を装着する(Fig. 1)。この方式はベンチュリーマスクを顔に密着させるプレス・バイ・プレス方式の間接カロリーメトリー測定機種と比較して、低肺機能の被験者でも検査による呼吸困難感が少なく、心因的な過呼吸による測定誤差要因をより小さくできる。今回、REE値の測定に際して、測定開始後毎分表示されるREE測定結果の安定を待ち、その後の20分間の値を集計・平均したものをREEとした。

尚、間接カロリーメトリー法ではエネルギー消費量(energy expenditure：EE)は

$$EE(kcal / 24h) = 5.50 \dot{V}O_2(ml/min) + 1.76 \dot{V}CO_2(ml/min) - 1.99 UN(UN; 尿中窒素, g/24h)$$

となる。この実測値とHarris-Benedictの基礎代謝量(basal metabolism：BM)予測式(kcal/24h)

$$\text{男性：} BM = 66 + 13.8 W + 5 H - 6.8 A$$

$$\text{女性：} BM = 665 + 9.6 W + 1.8 H - 4.7 A$$

(W；体重kg，H；身長cm，A；年齢)

から得られるBMを予測安静時代謝量(resting energy expenditure predicted：REEpred.)とし、実測REEと

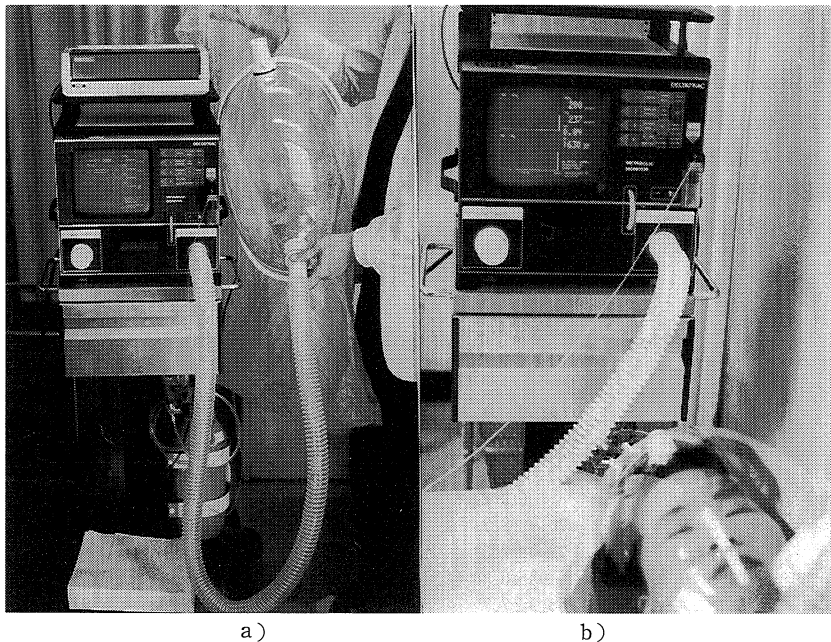


Fig. 1. a) indirect calorimetry；CANOPY mode (Deltatrac®：Datex, Finland)
b) CANOPY mode (example in use)

の比較(REE/REEpred. ×100% : %REE)と体重当たりのREE(REE/kg)とを指標として代謝状態を比較した。

更に、患者群で%REEと年齢、%IBW、肺機能検査値[%肺活量(%vital capacity : %VC), %努力性肺活量(%forced vital capacity : %FVC), FEV_{1.0}, 1秒率(FEV_{1.0}/FVC×100% : FEV_{1.0}%), %機能的残気量(%functional residual capacity : %FRC), %TLC, RV/TLC%, %DLco, %DLco/VAおよび吸気不均等分布(dN 2)]との相関関係を検定した。

③生化学的栄養評価：

患者群と2つの対照群との全例に、REE測定前に早期空腹時静脈採血を行い、生化学的栄養評価を行った。生

化学的栄養評価は、内臓蛋白量の指標に血清アルブミン、血中半減期が短く鋭敏な栄養状態の指標、トランスフェリン、プレアルブミン、レチノール結合蛋白などの rapid turnover protein を一元免疫拡散法(パルチンゲンプレート, Hoechst 社, West Germany)で測定した。血漿アミノ酸分析は、患者血漿をスルホサリチル酸で除蛋白後、日立 853 型自動アミノ酸分析機で各種アミノ酸濃度を測定し、バリン、ロイシン、イソロイシンから成る分枝鎖アミノ酸(branched-chain amino acid : BCAA)と、フェニールアラニン、チロシンから成る芳香族アミノ酸(aromatic amino acid : AAA)とのモル比の Fischer 比(BCAA/AAA)を算出した。

④体重減少のある肺気腫患者への経口栄養補給療法：

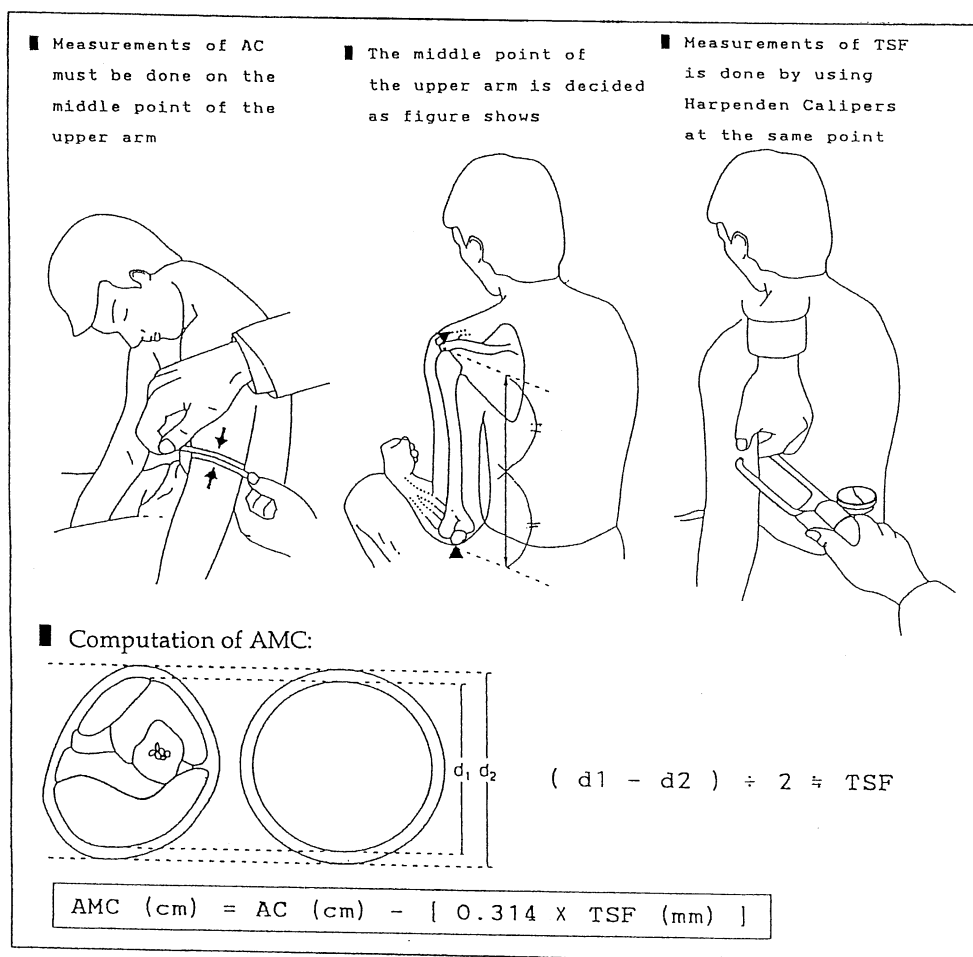


Fig. 2. The methods of measurement of the anthropometrics (AC and TSF), and computation of AMC

対象には REE 測定の前、当院栄養士が3日間の食事内容の聞き取り調査の上、1日摂取エネルギー量を計算した。患者は通常の食事を摂取した上で、補食として BCAA(8g/日)を強化した成分栄養素(elemental diet: ED)を経口で摂取した。EDはエレンタール(森下ーセル社製、1袋;300kcal、成分組成:炭水化物;79.4%、蛋白質;16.4%、脂質;0.7%)を用い、通常の食事と BCAA を添加した ED とを摂取して、1日摂取総エネルギー量が実測 REE の1.7倍以上になるように症例毎に調整した。特に、EDの投与で普段の食事が減少しないように、1日分のEDは必ず食間に2~3分割して摂取するよう指導した。

⑤身体計測学的栄養評価:(Fig. 2)

経口栄養治療前後で、握力(grasping strength:GS)を握力計で測定した。また、身長・体重の他に上腕囲(arm circumference:AC)、上腕三頭筋部皮下脂肪厚(triceps skinfold:TSF)を計測し、上腕筋囲(arm muscle circumference:AMC)を、 $AMC=AC-(\pi \times TSF)$ の計算式から求めた(Fig. 2)。%IBWは個体全体の栄養状態、TSFは体脂肪量、AMCは体筋肉量の指標とされる⁹⁾。

⑥統計検定:

2つの健常対照群の比較、患者群と健常対照群との代謝状態の比較および患者群の体重減少の有無での代謝状

態の比較には、unpaired t-test、体重減少のある患者群の経口栄養補給療法の前後での生化学的栄養評価と身体計測学的栄養評価との変化の検定には、paired t-testを用い、危険率5%未満を有意と判定した。患者群の%

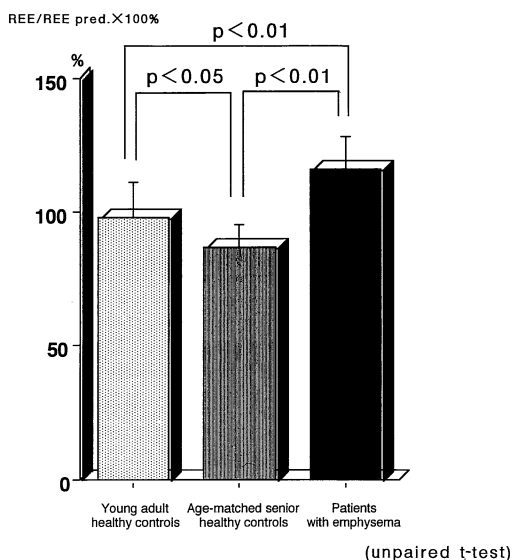


Fig. 3. Metabolic status of emphysema patients and 2 control groups

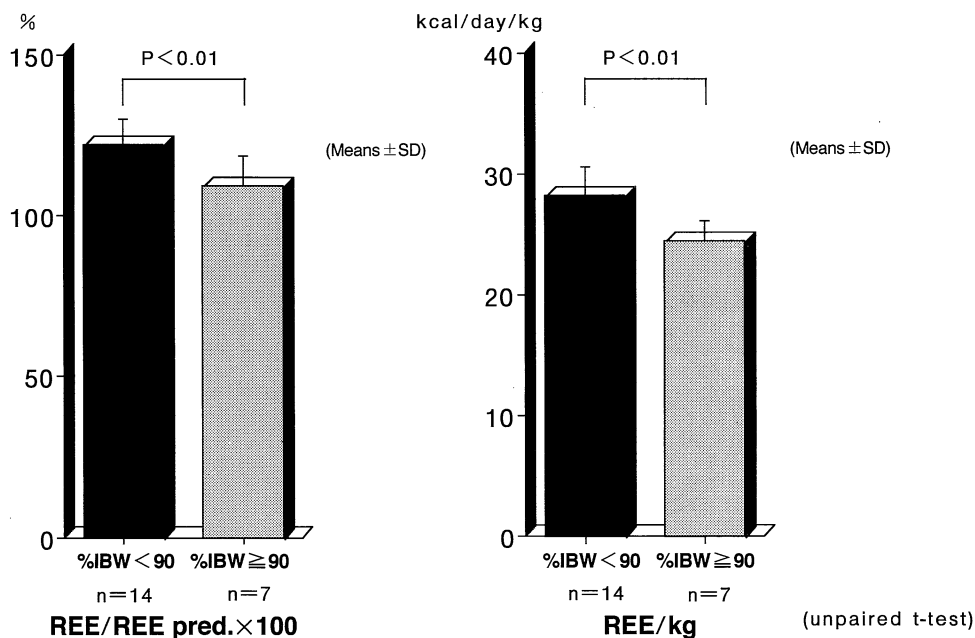


Fig. 4. Metabolic status of emphysema patients with and without BW loss

REE と肺機能検査値との単回帰分析での相関係数の検定も、危険率 5%未満を有意な関連とした。

結 果

A. 代謝状態の比較：

%REE による代謝状態の比較は若年対照群(%REE : 97.8±13.5)では予測値に近かったが、老年対照群(%REE : 86.5±8.7)では若年対照群より有意に低値を示し(p<0.05)、健常者でも年齢により差が認められた。患者群(%REE : 115.9±12.0)では、老年対照群や、代謝がより活発な若年対照群よりも有意に高かった(p<0.01)(Fig. 3)。

患者群の体重減少の有無での代謝状態の比較は、肺機能検査値と年齢等とは、A 群と B 群との間で有意差を認めなかった(Table 1)。しかし、%REE と REE/kg とは、A 群で有意に高値を示した(%REE : 121.9±7.4 vs 109.1±9.2, REE / kg : 28.1±2.4 vs 24.4±1.8, p < 0.01)(Fig. 4)。B 群でも%REE は老年対照群より有意に高値であった(109.1±9.2 vs 86.5±8.7, p<0.01)(Fig. 5)。

患者群で%REE と各肺機能検査値とは、相関の強い順に FEV_{1.0}, %FVC, %DL_{co}/VA, FEV_{1.0}%との間で有意な負の相関を、RV/TLC%との間には有意な正の相関

を認めた(p<0.05)(Table 2)。

B. 肺気腫患者の生化学的栄養評価：

今回検討した患者群の%IBW の平均値は 77.9%で中等度の栄養障害であり、生化学的栄養指標では Fischer 比のみが、2 つの対照群に比べて有意に低値であった(p < 0.01)(Table 3)。

A 群の生化学的栄養指標を 2 つの対照群と比較した結果も同様であった(p<0.01)(Table 4)。

C. 経口栄養補給療法の身体計測値、代謝状態および生化学的栄養評価への影響：

経口栄養補給療法実施前の 4 症例の 1 日摂取エネルギー量は平均 1810 kcal で、測定した 4 症例の REE の平均値 1248 kcal の 1.45 倍であった。この食事摂取量を維持して、BCAA 添加 ED を補食として平均 9 カ月間継続投与した結果、身体計測指標では全例で体重改善を認めた(p<0.01)。TSF も有意な増加を認めた(p<0.05)が、AMC には変化がみられず、GS は増加傾向を示した(Fig. 6)。

エネルギー摂取負荷の代謝状態への影響では、実測 REE はほとんど変化しなかった。%REE も REE とほぼ同様の結果であったが、有意な体重増加の影響で REE/kg は全体として減少傾向を認めた(Fig. 7)。

生化学的栄養評価は、4 例が全て一様な改善を示した

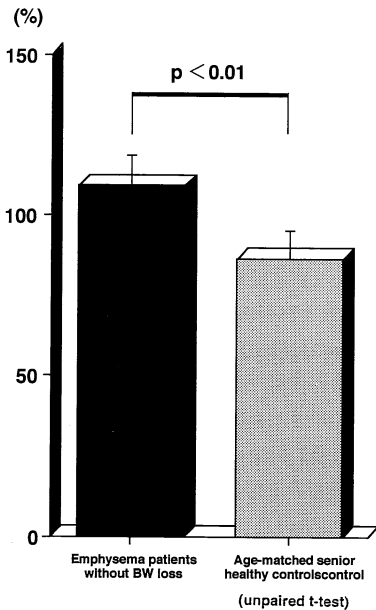


Fig. 5. Metabolic status of emphysema patients without BW loss and age-matched senior healthy controls

Table 2. Correlation coefficients between %REE and pulmonary function tests in emphysema patients

Items	Correlation coefficients	p-value
1) Ventilation capacity		
%VC	-.428	.059
%FVC	-.467	.037*
FEV _{1.0}	-.502	.023*
FEV _{1.0} %	-.447	.047*
2) Lung Volume (Overinflation of lung)		
%FRC	.088	.713
%RV	.121	.616
%TLC	-.232	.330
RV/TLC%	.444	.049*
3) Diffusion capacity		
%DL _{co}	-.307	.191
%DL _{co} /V _A	-.459	.041*
4) Inhomogeneous distribution of a breath		
dN ₂	.092	.704

%REE; REE/REEpred.×100 (%)
Values are correlation coefficients from single regression analysis. *p<0.05

Table 3. Biochemical nutritional assessment of emphysema patients

	Emphysema patients n=21	Age-matched senior healthy controls n=14	Younger adult healthy controls n=12
%IBW	77.9±12.5*	95.4±13.4	92.4±6.0
albumin g/dl	3.82±0.60	4.01±0.62	4.13±0.62
prealbumin mg/dl	24.4±7.5	24.9±6.0	28.0±6.4
RBP mg/dl	3.6±1.3	3.9±1.6	3.9±1.0
transferrin mg/dl	207±63	239±39	204±81
Fischer ratio (BCAA/AAA)	3.03±0.33*	3.48±0.30	3.78±0.65

RBP : retinol-binding protein
BCAA : branched chain amino acid
AAA : aromatic amino acid

*p<0.01 vs healthy controls (unpaired t-test)

Table 4. Biochemical nutritional assessment of emphysema patients with BW loss

	Emphysema patients with BW loss n=14	Age-matched senior healthy controls n=14	Younger adult healthy controls n=12
%IBW	73.0±7.6*	95.4±13.4	92.4±6.0
albumin g/dl	3.86±0.59	4.01±0.62	4.13±0.62
prealbumin mg/dl	23.6±7.1	24.9±6.0	28.0±6.4
RBP mg/dl	3.6±1.3	3.9±1.6	3.9±1.0
transferrin mg/dl	222±54	239±39	204±81
Fischer ratio (BCAA/AAA)	2.96±0.43*	3.48±0.30	3.78±0.65

RBP : retinol-binding protein
BCAA : branched chain amino acid
AAA : aromatic amino acid

*p<0.01 vs healthy controls (unpaired t-test)

評価項目は無かったが、血漿 BCAA 濃度は改善が認められ、治療後の Fischer 比の平均値は正常レベルに回復した(前値; 3.20±0.56, 後値; 3.79±0.46, 本邦の老人正常値¹⁰⁾; 3.96)(Fig. 8).

考 察

本研究では、定期通院中の臨床的に安定した状態の肺気腫患者を対象に、エネルギー代謝の特徴を体重減少という栄養障害と肺機能障害という病態生理との関連から検討した。両者を密接に結びつける現象として、明かなエネルギー代謝亢進が認められ、更に、体重減少を認める患者への経口栄養補給療法が、過剰なエネルギー代謝亢進状態を是正する可能性が示唆されるという新しい知見を得た。

COPD という概念は 1958 年の CIBA Guest Symposium で慢性非特異性肺炎患という概念が提唱されたこ

とに始まる。1964 年に Fletcher, Barrows ら¹¹⁾は、長年の喫煙習慣以外の特定の危険因子を認めず息切れ、咳嗽および喀痰を主訴とするこの様な患者の病態は、pink puffers(A type; 肺気腫型), blue bloaters(B type; 慢性気管支炎型)および両者の混在型(X type; 中間型)に大別した。本邦では肺気腫型が比較的多いことが HOT の新規登録患者の資料¹²⁾や、厚生省特定疾患呼吸不全調査研究班の慢性呼吸不全患者追跡調査¹³⁾で明らかとなっているが、今回の検討対象も全て A type COPD である。

今回、肺気腫患者と若年・老年健康成人との canopy mode 間接カロリメトリーによる REE の測定を中心に、各種栄養指標を検討した。1976 年 Blackburn ら¹⁴⁾が臨床栄養評価手法を確立して以来、消化器外科領域を中心に病態生理の栄養面からの検討がなされてきた。一方、呼吸器疾患領域では COPD を中心に病態生理との関連で栄養やエネルギー代謝の本格的な研究が始まったのは

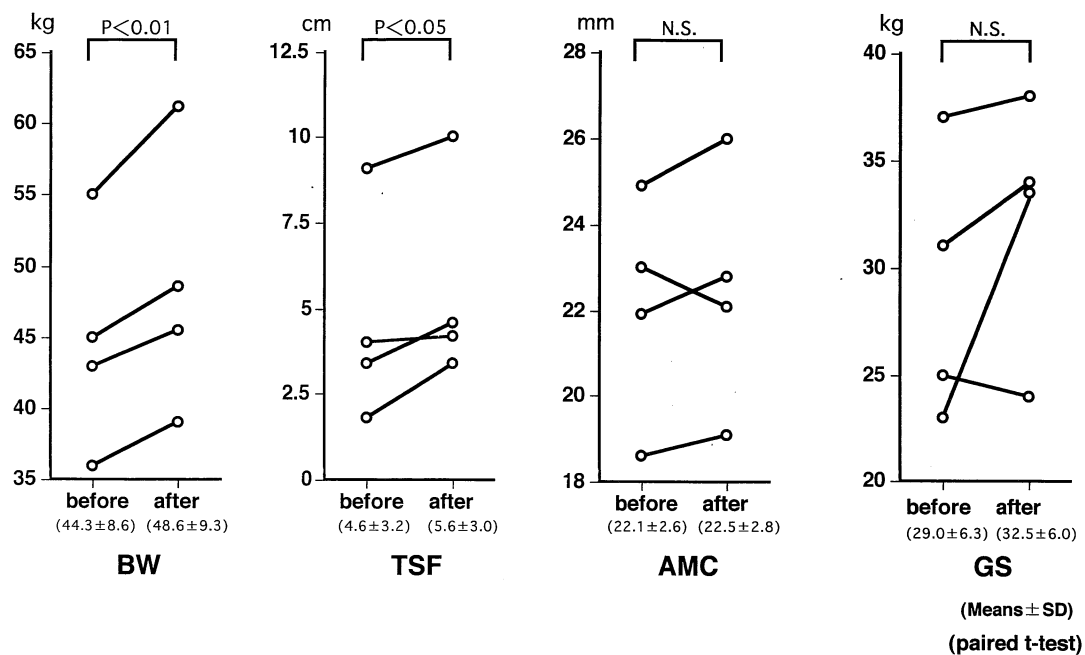


Fig. 6. Changes in biochemical nutritional assessment by the nutritional support

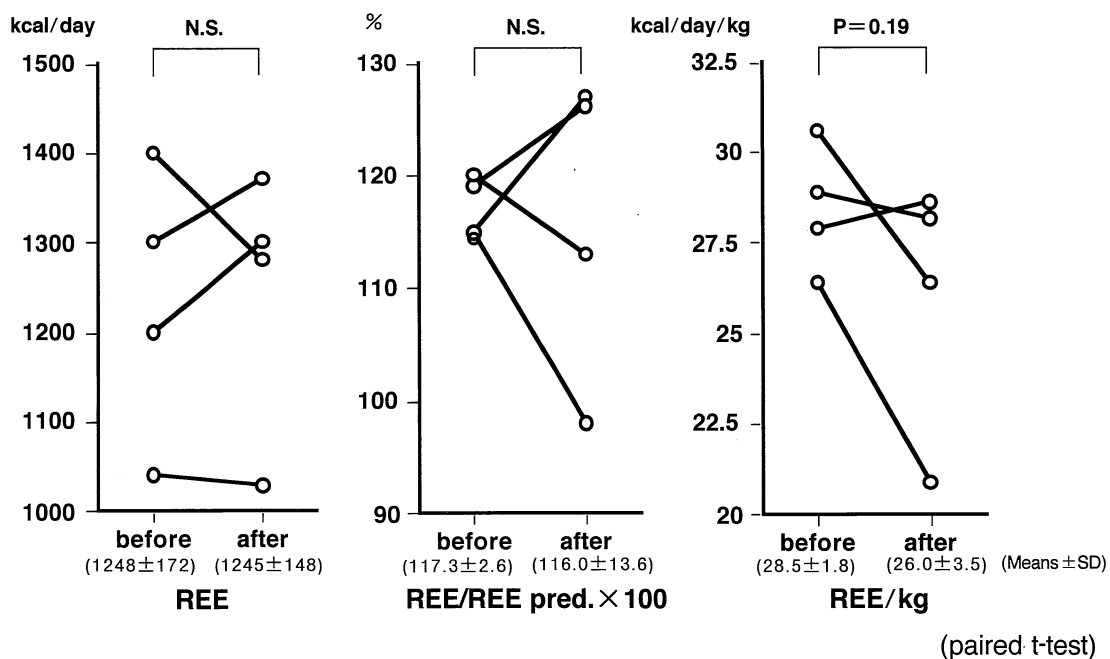


Fig. 7. Changes in metabolic status by the nutritional support

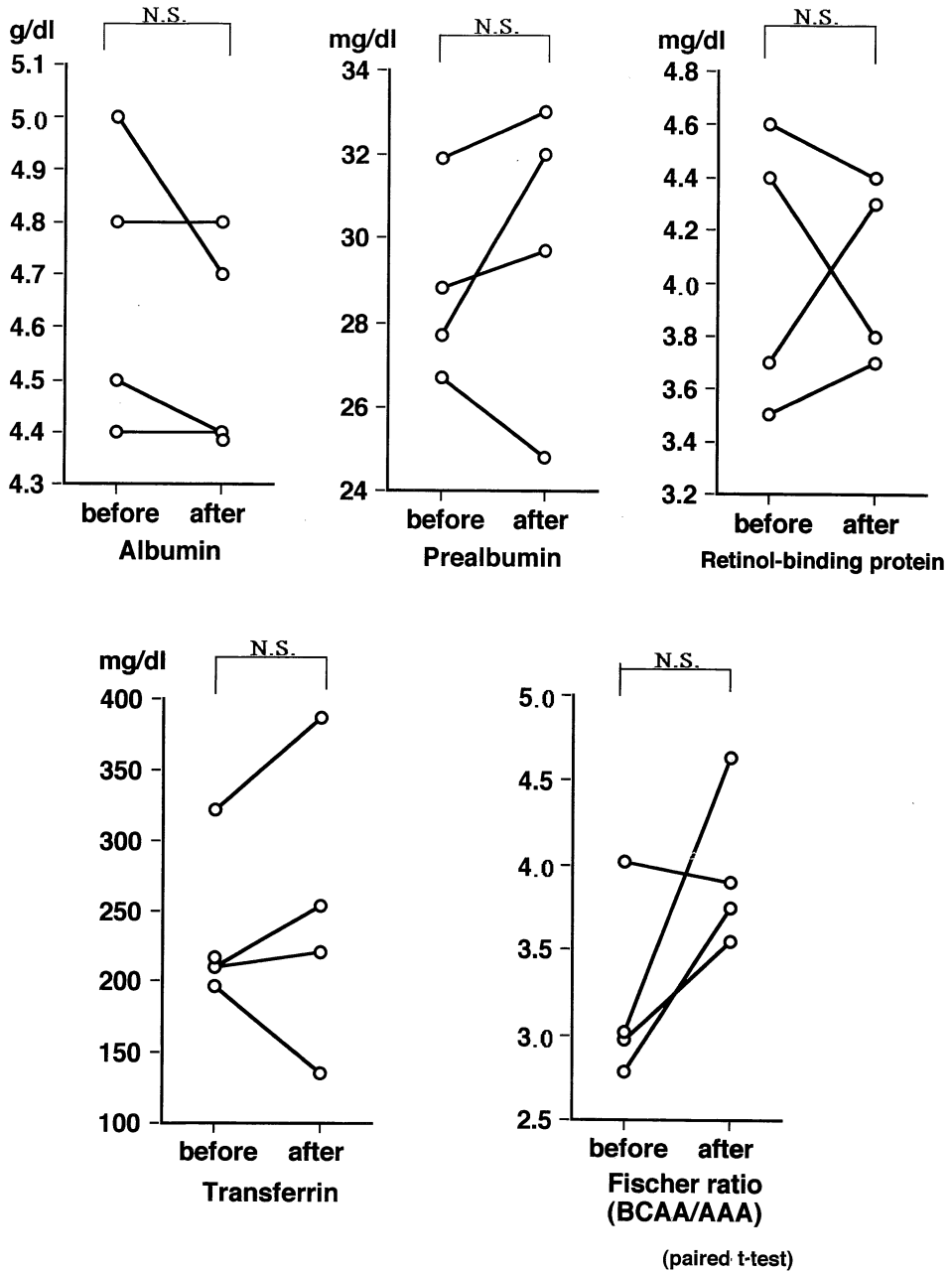


Fig. 8. Changes in biochemical nutritional assessment by the nutritional support

比較的新しく、北米でNIHの大規模なCOPD患者の間欠的陽圧換気法の臨床研究¹⁵⁾の栄養面からの解析で、COPD患者の体重減少を中心とする栄養障害は、1秒率などの肺機能から独立した予後因子となる可能性があるとするWilsonら³⁾の1989年の報告であった。COPD患

者の栄養状態と予後との関連は、著者ら⁹⁾も1983年から1988年までの5年間に当科入院歴のあるCOPD患者の予後追跡調査で、FEV_{1.0}%を一致させた患者間の予後の比較では、初回入院時の体重減少の有無は予後に有意な影響を与えており、呼吸器疾患以外で死亡した症例を除

いた死亡例の生存期間と有意な相関を示した臨床検査項目は%IBWのみであった。一方、Anthonisenら¹⁶⁾は患者の年齢とFEV_{1.0}%,特に初回検査時のFEV_{1.0}%と気管支拡張薬に対する反応性とが予後因子として重要で,%IBWはCOPD症例の肺拡散能を良く反映するが予後因子としての意義は明かでないとした。しかし、この体重減少を予後因子とするか否かに関して、1997年のSeersholm¹⁷⁾のデンマークでの予後調査報告がある。この重度 α 1-アンチトリプシン欠損による肺気腫342例の18年間の予後調査報告では、症例登録時26%の患者に低体重を認め、登録時の1秒率予測値比(%FEV_{1.0})が65%以上の患者群を除く患者の予後は、体重減少の有無で有意差が認められ、患者全体としての低体重の相対危険度は、FEV_{1.0}・年齢・性別および喫煙習慣を一致させた場合、1.6倍になり、低体重は明かに独立した予後因子であるとしている。

本邦のこの分野の多施設研究では、厚生省特定疾患呼吸不全調査研究班(川上班)で、当科が中心となり実施した検討^{18,19)}がある。その内容は平成5年と7年とに全国の研究班関連施設で慢性呼吸不全(安静時室内気吸入下でPaO₂60 mmHg未満が1カ月以上)と準呼吸不全(PaO₂60~70 mmHg)患者の栄養実態調査を実施したところ、①体重減少の頻度は肺気腫で74%と最も多く、間質性肺炎(肺線維症)では35%、肺結核後遺症では60%と肺気腫ほど多くない、②内臓蛋白量の指標である血清アルブミン値は、疾患による違いや平均値の低下も認められない、③2年後の予後追跡調査では、HOT施行患者の臨床検査成績で予後との関連を認めたものは%IBWの低下のみである。

肺気腫患者の栄養障害と代謝状態との関連は、間接カロリーメトリーで簡便かつ正確に代謝測定が可能となった近年数多くの報告がある。検討対象を肺気腫と明記した報告では、Goldsteinら²⁰⁾は若年成人対照と、また当教室の米田ら²¹⁾はREEの予測値と比較して1.2~1.3倍の代謝亢進を報告している。しかし対象がCOPDと記載した報告では、代謝状態の検討結果は報告者により異なる。Wilsonら²²⁾は平均年齢31歳の対照との比較から、体重減少を認めるCOPD患者では代謝亢進を認めるが、体重減少のないCOPD患者では代謝亢進は認めないと報告している。また、Ryanら²³⁾は体重減少のある10例のCOPD患者の検討で、予測値比との比較から代謝亢進は認めないとしている。

以上の報告は何れも、対象を肺気腫に限定していない点、または対照に年齢一致健常対照の測定結果を用いていない点に問題がある。この点に関して、Jounieauxら²⁴⁾は、

同程度の閉塞性換気障害の肺気腫患者群と慢性気管支炎患者群とでは換気仕事に対するO₂ costは前者が有意に高値であると報告し、COPDの病態の違いで一定量の換気に要するエネルギー消費量の差があることを指摘し閉塞性換気障害以外の機序の関与を示唆している。一方、身体計測学的体成分分析法を用いて健常人の安静時エネルギー代謝が加齢や日常生活の活動性に応じて変化することを示唆する知見^{25,26)}がある。しかし、Wilsonら²²⁾やRyanら²³⁾の検討では対象の選定や年齢一致対照群を用い比較していない点、患者REEの測定結果判断においては問題であり、本研究では、対象を肺気腫症に限定し、年齢・性別を一致させた健常群のREE実測データと比較した点が優れている。

次に、今回の検討で肺気腫患者でREEが亢進した原因の機序には①呼吸筋換気仕事効率低下、②総換気量増加に伴う呼気中への飽和水蒸気としてのエネルギー放出、③ β 2-刺激薬の内服・吸入等の薬物療法の代謝への影響、④tumor necrosis factor- α (TNF- α)などの炎症性サイトカインの関与などのいずれか又は複数の要因の関与を検討すべきである。①について、肺気腫の病態生理と栄養障害との関連から、米田ら²¹⁾は肺気腫患者の残気率予測値比(%RV)に注目し、強度の肺過膨脹群でREEが有意に高いこと、また低体重群で%RVが有意に高値を示したことから、肺の過膨脹をはじめとする呼吸筋換気効率低下をREE増大の主な要因と推測している。Donahoeら²⁷⁾も末梢気道閉塞による気道抵抗増大や呼吸筋換気効率低下などによる、機械的仕事負荷の増大をエネルギー消費量増大の要因に挙げている。本研究でも患者の%REEは閉塞性換気障害、肺の過膨脹所見および肺拡散能力と有意に関連することが示された。これらは生体が一定量の酸素を体内に取り込むために必要な換気仕事にとって、何れの関連もエネルギー効率の悪化へと働き、これら肺機能検査値の悪化に伴い患者のREEが増大することが示唆される結果が得られた。②について、酒井²⁸⁾は健常人で安静時エネルギー消費量の約25%を占める²⁹⁾とされる不感蒸泄の中で、その約40%³⁰⁾とされる呼吸性水分喪失とはほぼ同義の呼吸性熱喪失に注目し、COPDと肺線維症の患者の換気量とエネルギー消費量との検討から、患者REEの増大は同時に測定した呼吸性水分喪失の増加と有意な関連を示したと報告している。しかし、健常人の呼吸による水分喪失は、1日約250 ml、350 kcalで、全体の熱損失の10%弱³¹⁾とする試算からは、肺気腫患者では健常人の数倍の換気量が安静時でさえ必要となり、この機序のみで代謝亢進の全ては説明できない。③について、Burdetら³²⁾は13例のCOPD患者

に、ネブライザーを用いて β 2-刺激薬として salbutamol, 抗コリン薬として ipratropium bromide およびプラセボとして生理食塩水の3つを投与し, salbutamol のみが, 心拍数と REE とを有意に増加させたと報告している。また, Dash ら³³⁾は10人の健康人に salbutamol(800 μ g)吸入下の状況で, theophylline(200 or 300 mg, 血中濃度で8~20 mg/l)を経口投与し, この薬剤がプラセボに比して REE を有意に増加させることを報告している。これらの薬剤は COPD 患者には広く投与されているが, 近代的な薬物治療が始まる以前から COPD の栄養障害は疫学的に認められており^{1,2)}, 薬物による代謝への影響は代謝亢進の要因の一つかもしれないが, 主たるものではない。④について, Schols ら³⁴⁾は最近, 30例の COPD 患者の炎症性サイトカインと%REE とを中心に検討し, 50歳以上の健康対照と比較して可溶性 TNF-レセプターの一部の soluble tumor necrosis factor receptor II (sTNF-R II), 炎症性サイトカインの interleukin 8(IL-8)および CRP や lipopolysaccharide binding protein(LBP)等の炎症性蛋白が有意に上昇していること, 更に COPD 患者の中に REE 亢進群が存在し, REE が亢進していない群と比較して, 肥満指数や体脂肪率が有意に低く CRP や LBP 等の炎症性蛋白が有意に上昇していることを報告している。更に, COPD 患者の REE はその各種肺機能検査値との間に有意な関連を認めなかったという以前の自分たちの報告³⁵⁾などをもとに, COPD 患者の代謝状態と栄養障害とを, 持続性炎症と異化亢進との問題であろうとする考え方を表明している。しかし, これら報告で対象とする COPD 患者の病態と栄養状態とは一様でなく, 著者の検討のように対象を COPD でも病態と栄養状態とが比較的一様な, 肺気腫患者に限定してエネルギー栄養障害の問題を検討する必要がある。

肺気腫患者の栄養状態, 安静時肺機能および最大運動能の関連を, 著者³⁶⁾は当施設の延べ323回(213症例, 平均年齢67歳)の肺機能を中心とした臨床検査成績との関連を検討し, DLco, 最大換気量(maximal voluntary ventilation: MVV), FEV_{1.0}など患者の運動能力と直結する肺機能検査値と%IBW, との有意な相関を報告している。此の点に関して, 肺気腫患者の治療という視点から見れば, 減少していた体重の回復は呼吸筋量の是正を通じて, 患者呼吸筋力の改善・強化の可能性へと結びつく。即ち, 中等度以上の体重減少のある肺気腫患者が積極的な栄養治療等で体重と筋肉量とを回復できたとき, 期待し得る臨床的効果の可能性を示す知見と考える。今回の検討の栄養補給療法の影響評価では, 身体計測学的

に体筋肉量の指標である AMC の増加は統計上有意ではなかったが, 末梢骨格筋力の指標である GS は治療後に増加傾向を示し, REE/kg が減少傾向を示した点は, 体重の回復で示される栄養状態, 特に呼吸筋力の改善が換気仕事に対する呼吸筋のエネルギー効率に好影響を及ぼした結果と考えている。

当科の検討³⁷⁾では各種慢性呼吸器疾患に蛋白・栄養障害が多く, 特に肺気腫患者に血漿アミノ酸インバランスが顕著である。これは健康成人では総アミノ酸の16%を占め全身の骨格筋を主な代謝の場とする⁹⁾という BCAA の血漿濃度が, 特に肺気腫患者で正常値より大幅に低下し, Fischer 比の有意な低下として認められる。今回検討した肺気腫21症例でも, Fischer 比は平均で3.03と低く, 健康老年対照, 健康若年対照より明らかに低値である。肺気腫患者の血漿 BCAA 濃度低下の原因としては, エネルギー代謝亢進による相対的なエネルギー不足が全身の骨格筋で異化を促進し, BCAA がエネルギー源の不足している筋組織で利用され易い状況になっていることが想定される。患者の血漿 BCAA 濃度が有意に低下し, 血漿アミノ酸インバランスが生じていることを考慮し, 今回の経口栄養補給療法では ED に BCAA を添加することにより, ED による必要十分なカロリー補給と BCAA による蛋白同化の窒素源のみならず血中アミノ酸インバランスの解消とを目的としている。この栄養補給法は患者のエネルギー代謝の方向を蛋白同化へ導き, 減少した筋組織の回復に有効に働くものと考えている。

これまで述べてきたように, 体重減少のない COPD 患者では REE は亢進していないとする報告²²⁾が欧米を中心に散見されていたが, 今回の検討で正常体重群でも老年対照群に比べて有意な代謝亢進を認めたことは, 本研究の新しい知見である。以前, 当科の吉川ら³⁸⁾が12例の肺気腫患者に今回の検討と同様な経口栄養療法を1年間継続して呼吸筋力や QOL スコアの改善などの臨床的有用性を報告している。この検討でもエネルギー代謝状態の検討は, 予測 REE 値との比較で患者群の代謝亢進を栄養治療前に判定したのみで, 栄養治療後の代謝状態の再評価は行っていない。本研究で, 栄養障害のある肺気腫患者にエネルギー摂取を負荷しても REE はあまり増加せず, 有意な体重増加の影響から REE/kg がむしろ低下した点は, 効果的な栄養補給療法で栄養状態が改善すれば, 肺気腫患者の代謝亢進状態が是正され, 臨床病態の進展予防から予後の改善に結びつく可能性があると考えられる。

今回の研究は, 臨床的には安定期でも肺気腫患者ではエネルギー代謝亢進があり, エネルギー摂取の相対的不

足が栄養障害成立と憎悪の要因となることを示唆し、また肺気腫患者の栄養障害を積極的な栄養治療で是正し得ることをエネルギー代謝面から示唆した。

今後は、栄養障害のある慢性呼吸器疾患患者が外来でも無理なく継続可能で、しかも必要十分な栄養が得られるような経口栄養治療処方と、呼吸器リハビリテーションシステムとの有機的な連携が重要であると考えらる。

結 語

肺気腫患者にしばしば認められる体重減少と栄養障害との問題を、エネルギー代謝の面から解析する目的で、外来肺気腫患者と若年対照群および老年対照群の2つの健常対照とで%REEを比較した。また、患者群を体重減少の有無で区分して%REEを比較し、%REEと肺機能検査値との関連も検討した。さらに、体重減少のある患者に外来経口栄養補給療法を行い、栄養状態とエネルギー代謝状態とに及ぼす影響を検討した。

1) %REEによるエネルギー代謝状態は、若年対照群が老年対照群より有意に高く、健常者の加齢による生理的エネルギー代謝状態の低下を認めた。患者全体の%REEは、老年対照群、若年対照群よりも有意に高く、明かにエネルギー代謝亢進を認めた。

2) 患者の体重減少の有無での%REEの比較では、体重減少群と正常体重群とで肺機能には有意差を認めないが、%REEは前者が有意に高値で、後者でも老年対照群より有意に高かった。

3) 患者では%REEと肺機能検査上の換気能力・肺過膨脹所見・肺拡散能力との間に、有為な関連性が認められた。

4) 体重減少のある患者に外来で経口栄養補給療法を実施し、体重の有為な増加とREE/kgの減少傾向を認められた。

以上から肺気腫患者のエネルギー代謝亢進は明かで、それが肺機能の憎悪と関連して、栄養障害の進展と密接に結びついている可能性が示唆された。また、体重減少のある患者への栄養補給療法の継続は、体重の回復を通じて患者の過剰なエネルギー代謝亢進を是正し得る可能性が示唆されるなどの新しい知見を得た。

(本研究の一部は、平成7年度厚生省特定疾患呼吸不全調査研究班(班長：川上義和)の補助を得た。内容の一部は、平成8年度日本胸部疾患学会総会(宇都宮)および1996年度アメリカ胸部疾患学会国際会議(ニューオリンズ)で発表した。

謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲賜りました奈良県立医科大学第二内科学教室成田亘啓教授に心から感謝の意を表しますとともに、御校閲・御助言賜りました第一内科学教室土肥和紘教授ならびに病態検査学教室中野博教授に深謝申し上げます。また、直接に御指導、御教示いただきました米田尚弘講師に感謝いたします。さらに本研究に御協力いただいた第二内科学教室諸兄に感謝致します。

文 献

- 1) Openbrier, D. M., Irwin, M. N., Rogers, R. M., Gottlieb, G. P., Dauber, J. H., VanThiel, D. H. and Pennock, B. E. : Chest. 83 : 17, 1983.
- 2) Braun, S. R., Keim, N. L., Dixon, R. M. Clanz, P., Anderegg, A. and Shrago, E. S. : Chest. 86 : 558, 1984.
- 3) Wilson, D. O., Rogers, R. M., Wright, E. C. and Anthonisen, N. R. : Am. Rev. Respir. Dis. 139 : 1435, 1989.
- 4) 夫 彰啓, 米田尚弘, 吉川雅則, 塚口勝彦, 徳山猛, 友田恒一, 長 澄人, 成田亘啓, 前川純子 : 呼吸 12 : 216, 1993.
- 5) 中村 隆, 滝島 任 : 呼吸と循環 13 : 510, 1965.
- 6) 松木 駿 : 日医雑誌 68 : 91, 1972.
- 7) 西田修実, 瀬分典雄, 神辺真之, 岡本卓三, 高野光弘, 荒谷義彦, 重藤えり子, 瀬分裕, 西本幸男 : 臨床病理 24 : 837, 1976.
- 8) 西田修実, 瀬分典雄, 神辺真之, 岡本卓三, 高野光弘, 川根博司, 小泊好幸, 有田健一, 那須野比早子, 西本幸男 : 臨床病理 24 : 941, 1976.
- 9) 武藤泰敏 : ビジュアル臨床栄養百科-第2巻, 栄養アセスメント. 小学館. 東京. p 8, 1996.
- 10) 福井四郎 : JJPEN 17 : 585, 1995.
- 11) 吉田 稔 : 内科 84 : 681, 1995.
- 12) 合田晶, 斉藤拓志, 斉藤俊一, 西村正治, 宮本顕二, 川上義和 : 厚生省特定疾患・呼吸不全調査研究班平成4年度 研究報告書 : 15, 1993.
- 13) 斉藤俊一, 宮本顕二, 西村正治, 川上義和 : 厚生省特定疾患・呼吸不全調査研究班平成7年度研究報告書 : 5, 1996.
- 14) Blackburn, G. L. and Thornton, P.A. : Med. Clin. North Am. 63 : 1103, 1979.
- 15) Intermittent Postive Pressure Breathing Trial

- Group** : Ann. Intern. Med. **99** : 612, 1983.
- 16) **Anthonisen, N. R., Wright, E. C. and Hodgikin, J. E. (IPPB Trial Group)** : Am. Rev. Respir. Dis. **133** : 14, 1986.
- 17) **Seersholm, N.** : Respir. Med. **91** : 77, 1997.
- 18) 成田亘啓, 夫 彰啓, 米田尚弘, 吉川雅則, 塚口勝彦, 山本智生, 徳山 猛, 友田恒一, 福岡和也, 仲谷宗裕, 岡本行功, 金野公郎, 川城丈夫 : 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 : 24, 1995.
- 19) 成田亘啓, 夫 彰啓, 竹中英昭, 米田尚弘, 吉川雅則, 塚口勝彦, 徳山 猛, 岡本行功, 山本智生, 仲谷宗裕, 小林 厚, 川城丈夫, 金野公郎 : 厚生省特定疾患・呼吸不全調査研究班 平成7年度研究報告書 : 100, 1996.
- 20) **Goldstein, S. A., Thomashow, B. M., Kventan, V., Askanazi, J., Kinnery, J. M. and Elwyn, D. H.** : Am. Rev. Respir. Dis. **138** : 636, 1988.
- 21) 米田尚弘, 吉川雅則, 塚口勝彦, 徳山 猛, 夫 彰啓, 友田恒一, 長 澄人, 成田亘啓 : 日胸疾会誌. **30** : 1667, 1992.
- 22) **Wilson, D. O., Donahoe, M. Rogers, R. M. and Pennock, B.** : J. Parent. Ent. Nut. **147**, 1990.
- 23) **Ryan, C. F., Road, J. D., Buckley, P. A., Ross, C. and Whittaker, J. S.** : Chest. **103** : 1038, 1993.
- 24) **Jounieaux, V. and Mayeux, I.** : Am. J. Respir. Crit. Care. Med. **152** : 2181, 1995.
- 25) **Womersly, J., Durnin, J. U. G. A., Boddy, K. and Mahaffy, M.** : J. Appl. Physiol. **41** : 223, 1976.
- 26) **Lesser, G. T. and Markofsky, J.** : Am. J. Physiol. **236** : 215, 1979.
- 27) **Donahoe, M., Rogers, R. M., Wilson, D. O. and Pennock, B. E.** : Am. Rev. Respir. Dis. **140** : 385, 1989.
- 28) 酒井正雄 : 日胸疾会誌 **30** : 1265, 1992.
- 29) **Newburg, L. H. and Johnson, M. W.** : Physiol. Rev. **22** : 1, 1942.
- 30) **Cox, P.** : Acta Anaesthesiol. Scand. **31** : 771, 1987.
- 31) 太田保世 : 肺機能検査-初学者のために. 中外医学社. 東京. p5, 1984.
- 32) **Burdet, L., Muralt, B., Schutz, Y. and Fitting, J. W.** : Thorax. **52** : 130, 1997.
- 33) **Dash, A., Agrawal, A. Venkat, N., Moxham, J. and Ponte, J.** : Thorax **49** : 1116, 1994.
- 34) **Schols, A. M. W. J., Burman, W. A., den Brekel, A. J. S., Denterner and Wouters, E. F. M.** : Thorax **51** : 819, 1996.
- 35) **Schols, A. M. W. J., P. Soeters, P. B., Saris, W. H. M. and Wouters, E. F. M.** : Am. Rev. Respir. Dis. **143** : 1248, 1991.
- 36) 夫 彰啓, 米田尚弘, 吉川雅則, 塚口勝彦, 竹中英昭, 山本智生, 徳山 猛, 岡本行功, 小林 厚, 仲谷宗裕, 成田亘啓, 友田恒一 : 日胸疾会誌. **34** : 325, 1996.
- 37) **Yoneda, T, Yoshikawa, M., Egawa, S., Tsukaguchi, K., Narita, N. and Mikami, R.** : Nutritional Support in Organ Failure. (Tanaka, T. & Okada, A.), Elsevier Science Publishers, Amsterdam, 1990.
- 38) 吉川雅則, 米田尚弘, 塚口勝彦, 徳山 猛, 長 澄人, 濱田 薫, 春日宏友, 成田亘啓 : 栄養-評価と治療 **8** : 241, 1991.