

COPD 患者に対する運動療法が活性酸素種と活性窒素種へ及ぼす影響に関する検討

根本 健 司 伊 藤 昌 之 中 村 博 幸
大 石 修 司

東京医科大学内科学第 5 講座

【要旨】 呼吸リハビリテーション（呼吸リハ）は、慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者への有効な治療とされるが、その中核をなす運動により酸化ストレスを増加させる可能性も指摘されている。今回我々は、呼吸リハが活性酸素種（ROS）や活性窒素種（RNS）に影響を及ぼすかどうかを検討した。対象は当科通院中の安定期 COPD 患者で、8 週間の呼吸リハを行った 12 名とした。また年齢を適合させた健常非喫煙者 10 名を対照とした。呼吸リハ前後の COPD 患者群と対照群の血清を用いて、ROS と RNS の指標として、チオバルビツール酸反応物質（TBARS）とニトロチロシン（NT）を測定した。また呼吸リハ前後の 6 分間歩行検査（6MWT）、呼吸機能を評価した。その結果、COPD 患者群の血清 TBARS は対照群と比較し有意に高かった（ $p < 0.001$ ）。呼吸リハ前後で 6MWT の歩行距離は有意に延長し（ $p < 0.01$ ）、血清 TBARS に関しては有意な減少が得られた（ $p < 0.05$ ）。一方、呼吸リハ前後で呼吸機能は変化せず、血清 NT についても有意な変化を認めなかった。今回の検討で用いた運動療法は、運動耐容能を増加させるとともに、ROS による酸化ストレスを軽減させる可能性が示唆された。

はじめに

慢性閉塞性肺疾患（chronic obstructive pulmonary disease : COPD）は、有病率や死亡率が世界的に増加傾向にある主要な呼吸器慢性疾患である¹⁾。COPD 発症の主要な原因物質であるタバコ煙には、1 吸入で約 10^{17} の酸化物質が含まれ²⁾、また気道炎症を引き起こすとされる³⁾。実際に COPD 患者では、活性酸素種（reactive oxygen species : ROS）により脂質が酸化されて生じるチオバルビツール酸反応物質（thiobarbituric acid-reactive substance : TBARS）が血漿中で増加する⁴⁾⁵⁾。また、炎症の存在で誘導された一酸化窒素（NO）とスーパーオキシド（ O_2^- ）が反応するとパーオキシナイ

トライト（ $ONOO^-$ ）等の活性窒素種（reactive nitrogen species : RNS）が生じるが、そのフットプリントであるニトロチロシン（nitrotyrosine : NT）が COPD 患者では喀痰中や血漿で増加しているとした最近の報告もある⁶⁾⁷⁾。近年、COPD の発症と進展には、増加した酸化ストレスによる抗酸化能との不均衡が関与していることが注目されている⁸⁾⁹⁾。

COPD は進行性の気流制限を特徴とし、その治療としては抗コリン薬や β_2 刺激薬の吸入療法が用いられる。しかしながら、それらの治療下においても呼吸困難、ディコンディショニングや骨格筋の機能低下に伴い、運動耐容能や quality of life (QOL) の低下をきたすことも知られている。呼吸リハビリテーション（呼吸リハ）は、そのような患者におい

平成 23 年 11 月 15 日受付、平成 23 年 12 月 19 日受理

キーワード：COPD、運動療法、酸化ストレス、活性酸素種、活性窒素種

（別冊請求先：〒 300-0395 茨城県稲敷郡阿見町中央 3-20-1 東京医科大学茨城医療センター 根本 健司）

TEL : 029-887-1161（内線 7457） FAX : 029-887-1355

ても呼吸困難、運動耐容能、QOLの改善が得られ¹⁰⁾、また薬物療法への上乗せ効果も報告され¹¹⁾、COPDに対する非薬物治療として高く評価されている。

一方で、呼吸リハの中核をなす運動に関しては、急性運動や慢性運動で血漿TBARSが増大したとする報告が散見される¹²⁻¹⁴⁾。COPD患者において、酸化ストレスを増加させずに運動療法を行うことは非常に重要である。しかしながら、COPD患者に対する運動療法と酸化ストレスの関係に関しては十分に検討がなされていないのが現状であり、特にCOPD患者における運動とRNSに関する報告は乏しい。

そこで、今回我々はCOPDに対する呼吸リハの効果に関して運動耐容能を用いて評価するとともに、運動誘発性ROS/RNSへの影響を、呼吸リハ前後で血清TBARSと血清NTを測定することで検討した。

対象と方法

1. 対象

対象は、当院へ通院中のCOPD患者で、10 pack-years以上の喫煙歴を有し、呼吸機能検査にて気管支拡張薬使用後のFEV_{1.0}/FVCが0.7未満かつ%FEV_{1.0}が80%未満のGlobal Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 分類¹⁵⁾ stage II-IVの男性12名とした。また対象者は、研究に参加する3か月前から症状が安定していた事が確認でき、かつ6か月以上禁煙が継続出来ている患者とした。すべての患者は、吸入抗コリン薬や吸入β₂刺激薬の気管支拡張療法が単独または併用で使用されており、また少量の吸入ステロイドを併用している患者も存在した。しかしながら、経口ステロイド薬、酸素療法、また抗酸化剤やビタミン剤を使用している患者はおらず、本研究の観察期間中は薬剤の変更は行わなかった。除外基準としては、COPD以外の原因で呼吸障害を有している患者や、重篤な心疾患や肝障害、腎障害を有している患者、骨格筋に障害を有している患者とした。対象患者の呼吸リハ前における酸化ストレス度との比較のために、年齢を適合させた健常非喫煙者10名の男性ボランティアを対照とした。本研究は、東京医科大学倫理委員会の承認のもとに行われ、ヘルシンキ宣言に基づき、すべての本研究参加者に研究目的と方法を十分にインフォームドコンセントしたうえで、書面により自発的な研究への参加同意を得た。

2. 評価項目

対象患者は、呼吸リハ前後で下記の評価を行った。

1) 呼吸機能検査：スパイロメトリー、フローボリューム曲線は、総合呼吸機能測定装置 (Chestac-55V; Chest, Tokyo, Japan) を用いて測定した。呼吸器機能検査の測定はAmerican Thoracic Society (ATS) の基準¹⁶⁾ に準じて行い、各検査ともに3回行い最も良い値を使用した。

2) 6分間歩行検査 (6MWT)：ATS基準¹⁷⁾ に準じて、29 m隔てた2つの標識を6分間往復しその距離を測定した。各検査は2回行い、より長い距離を結果として使用した。

3. 呼吸リハビリテーションプログラム

対象患者は、8週間の呼吸リハを行った。初めの2週間は入院とし、医師、看護師、理学療法士、作業療法士、栄養士などからなる医療チームで、① コンディショニング (週5回、1回20分を1日2セット)、② ADLトレーニング (週5回、1回20分を1日1セット)、③ 全身持久力トレーニングや筋力トレーニング (週5回、1回20分を2セット)、④ 患者教育を行った。後の6週間は、外来にてコンディショニングと運動療法を中心とした週2回 (1回40分) の通院による呼吸リハを継続した。運動療法は、自宅での継続性を考慮し平地歩行による下肢を中心とした持久力トレーニングを選択した。運動強度は、呼吸リハ前の6MWTで得られた歩行スピードを最大歩行スピードと仮定し、その70%量を今回処方した。一回の運動時間は20分程度とし、自宅での継続性を確認するために日誌による記録を外来で定期的に確認した。また、呼吸リハによる体重減少や骨格筋損傷の有無を評価するために、呼吸リハ前後で体重の測定と血清クレアチニンキナーゼ (CK) の測定を行った。

4. ROS/RNSの測定

呼吸リハ前後で、対象患者12名より、肘正中静脈から静脈血を採取した。遠心 (750 g、10分、4°C) して得た血清は、測定まで-80°Cで保存した。ROSの指標として過酸化脂質のTBARS、またRNSの指標としてONOO⁻によるニトロ化修飾物質の一つであるNTを、それぞれ血清を用いて測定した。

1) TBARSの測定：血清TBARSは、Yagi¹⁸⁾の方法に従いチオバルビツール (TBA) 反応を利用した分光光学的手法により測定した。

2) NTの測定：血清NTは、サンドウィッチ

ELISA を利用した測定キット (Nitrotyrosine-EIA kit, OxisResearch, Portland, USA) を用いて測定した。

5. 統計処理

データは、すべて平均値と標準誤差で示した。呼吸リハ前後の比較には Student の t 検定を用い、COPD 患者群と対照群との比較には Mann-Whitney の U 検定を使用し、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

結 果

1. 患者背景と呼吸機能検査

Table 1 に、呼吸リハ前の COPD 患者群と健常非喫煙者群の臨床的背景を示す。COPD 患者群は、呼吸機能検査で高度の気流閉塞を有し ($FEV_{1.0} = 0.96 \pm 0.10L$, $\%FEV_{1.0} = 36.6 \pm 4.02\%$)、GOLD 分類では II 期が 1 名、III 期が 6 名、IV 期が 5 名であった。健常非喫煙者群では、呼吸機能上の異常はみられなかった。COPD 患者群で Body Mass Index (BMI) は有意に低かったが、両群間で年齢やヘモグロビン、アルブミン値に有意差は見られなかった。

Table 2 に、呼吸リハ前後の COPD 患者群の臨床

的背景を示す。8 週間の呼吸リハで合併症は認めず、全員が完遂出来た。呼吸リハによる体重減少は認めず、また血清 CK も呼吸リハ前後で変化しなかった。呼吸リハ後の呼吸機能検査は、呼吸リハ前と比較し有意な変化を認めなかった。

2. 運動耐容能 (Fig. 1)

6MWT は、呼吸リハ前 269.9 ± 37.3 m から呼吸リハ後 320.3 ± 35.0 m と、有意な歩行距離の延長が得られた ($p < 0.01$)。またこの変化は、6MWT の臨床学的有意差¹⁹⁾ とされる 50 m 以上の改善も満たしていた。

3. 血清 TBARS (Fig. 2)

呼吸リハ前における COPD 患者の血清 TBARS は、健常非喫煙者と比較し有意に高かった (4.90 ± 0.33 vs 2.46 ± 0.40 , $p < 0.001$)。COPD 患者の呼吸リハ前後での比較では、有意な低下が認められた (4.90 ± 0.33 vs 3.89 ± 0.38 , $p < 0.05$)。

4. 血清 NT (Fig. 3)

呼吸リハ前における COPD 患者の血清 NT は、健常非喫煙者と比較し高い傾向にあったが有意差を認

Table 1 Characteristics of COPD patients (at baseline) and control subjects.

Variables	COPD patients	Control subjects	p-value
Gender, male/female	12/0	10/0	
Mean age (years)	66.9 ± 1.12	65.7 ± 0.87	NS
Smoking history (pack-years)	68.2 ± 12.3	NA	
Duration of smoking cessation (years)	6.17 ± 2.60	NA	
BMI (kg/m^2)	19.4 ± 0.80	22.6 ± 0.71	<0.05
Weight (kg)	50.0 ± 2.20	49.7 ± 2.10	<0.05
Height (cm)	160.6 ± 1.40	164.1 ± 2.30	NS
Hemoglobin (g/l)	138.8 ± 3.83	141.4 ± 3.10	NS
Albumin (g/l)	43.3 ± 0.99	41.3 ± 0.50	NS
$FEV_{1.0}$ (L)	0.96 ± 0.10	2.78 ± 0.14	<0.05
$\%FEV_{1.0}$ (%)	36.6 ± 4.02	96.37 ± 4.40	<0.05
$FVC_{1.0}$ (L)	2.83 ± 0.15	3.44 ± 0.17	<0.05
$\%FVC_{1.0}$ (%)	85.7 ± 3.96	97.36 ± 3.78	<0.05
COPD severity (n, GOLD scale)			
II	1	NA	
III	6	NA	
IV	5	NA	
Medication (n)			
Bronchodilator therapy	12/12	NA	
Anticholinergics	9/12	NA	
β_2 -agonists	9/12	NA	
Theophylline	10/12	NA	
Inhaled corticosteroid	4/12	NA	

Data are presented as means \pm SEM or the number of patients. Definition of abbreviations: BMI, body mass index; GOLD, Global Initiative for Obstructive Lung Disease; NA, not available.

Table 2 Effects of pulmonary rehabilitation in COPD patients.

Variables	Pre-rehabilitation	Post-rehabilitation	p-value
BMI (kg/m ²)	19.4 ± 0.80	19.3 ± 0.77	NS
Weight (kg)	50.0 ± 2.20	49.7 ± 2.03	NS
Hemoglobin (g/dl)	13.9 ± 0.38	14.0 ± 0.41	NS
Albumin (g/dl)	4.33 ± 0.10	4.34 ± 0.09	NS
Creatine Kinase (IU/L)	152.6 ± 26.0	124.5 ± 10.7	NS
FEV _{1.0} (L)	0.96 ± 0.10	0.97 ± 0.10	NS
%FEV _{1.0} (%)	36.6 ± 4.02	37.2 ± 4.15	NS
FVC _{1.0} (L)	2.83 ± 0.15	2.82 ± 0.13	NS
%FVC _{1.0} (%)	85.7 ± 3.96	85.7 ± 3.55	NS

Data are presented as means ± SEM. Definition of abbreviation : BMI, body mass index.

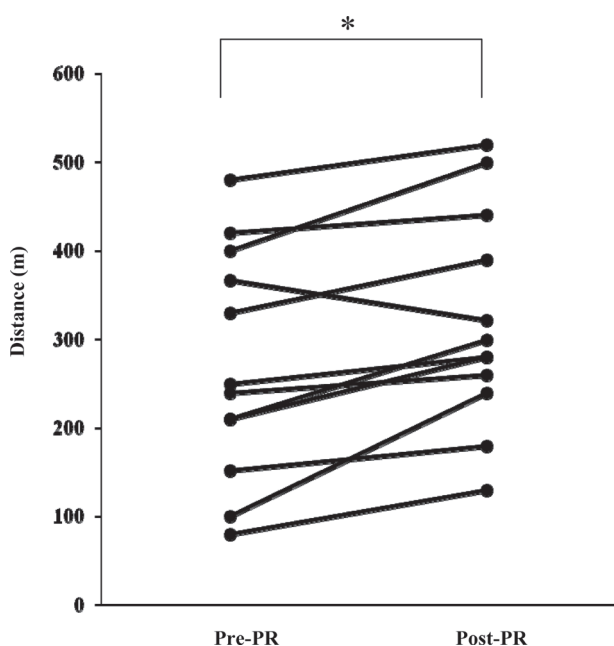


Fig. 1 Walking distance (m) in the 6-minute walking test before and after pulmonary rehabilitation.

*Significant difference between pre- and post-PR ($p < 0.01$). Definition of abbreviation : PR, pulmonary rehabilitation.

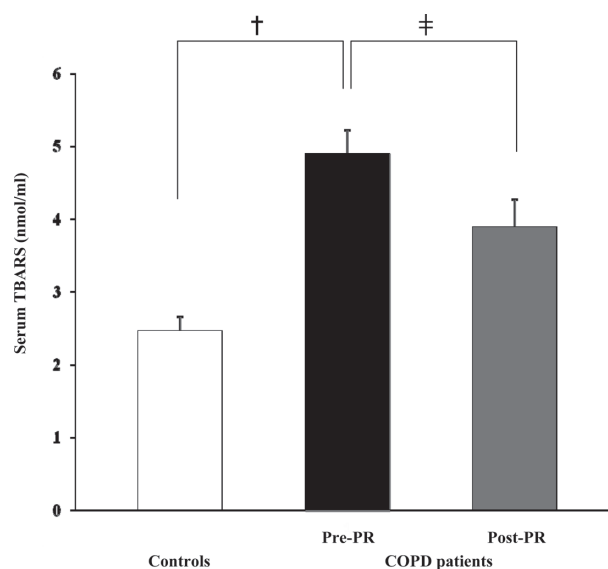


Fig. 2 Serum TBARS concentration in control subjects and COPD patients before and after pulmonary rehabilitation. Data are presented as means ± SEM. †Significant difference between control subjects and pre-PR ($p < 0.01$). *Significant difference between pre- and post-PR ($p < 0.05$). Definition of abbreviations : PR, pulmonary rehabilitation ; TBARS, thiobarbituric acid-reactive substance.

めなかった (14.1 ± 1.24 vs 10.9 ± 0.60 , $p = 0.065$)。COPD患者の呼吸リハ前後における比較では、有意な変化を認めなかった (14.1 ± 1.24 vs 12.5 ± 1.52 , ns)。

考 察

今回我々は、比較的高度の気流閉塞を有するCOPD患者を対象に8週間の呼吸リハを行い運動耐容能の改善を得た。また呼吸リハ後に血清TBARSと血清NTの増加を認めず、今回の検討で用いた運動療法はROS/RNSを増加させずに呼吸リハの効果を得ることが出来た。さらに、血清TBARSは呼吸

リハ後に低下しており、呼吸リハがCOPD患者のROSに起因する酸化ストレスを改善させる可能性も示唆された。

近年、呼吸リハはCOPDに対する有効な治療として高く評価され、米国胸部医師学会/米国心血管・呼吸リハビリテーション (ACCP/AACVPR) のガイドラインでも、科学的根拠に基づく医療であることが強調されている¹⁰⁾。本研究では、呼吸リハの前後で6MWTを評価し、統計学的にも臨床学的にも有意な歩行距離の延長を得た。この結果は、過去に報告されたものと矛盾せず²⁰⁾、呼吸リハによる運動

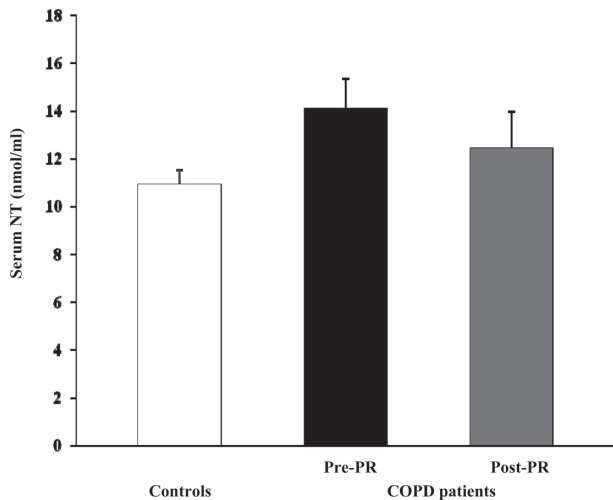


Fig. 3 Serum NT concentration in control subjects and COPD patients before and after pulmonary rehabilitation. Data are presented as means \pm SEM. Definition of abbreviations: PR, pulmonary rehabilitation; NT, nitrotyrosine.

耐容能の改善が示された。しかしながら呼吸機能に関しては、呼吸リハ前後で変化を認めなかった。過去のレビューでは、COPDにおける骨格筋の機能異常は運動耐容能の低下に関連し、運動療法はディコンディショニングの改善による骨格筋の適応現象を引き起こすとされる²¹⁾。したがって、本研究においては、呼吸機能の変化や骨格筋損傷の指標である血清CKの上昇を認めずに運動耐容能を向上させたことより、呼吸リハによる骨格筋機能の改善が主要因と推測される。

COPDの発症と進展には、酸化ストレスと抗酸化能の不均衡が関与しているとされる⁸⁾⁹⁾。酸化ストレスとは基本的にROSを示すが、最近ではNO依存性組織障害の重要性が指摘されRNSをROSとは区別して検討することが多い。ROSとしては、 O_2^- 、過酸化水素(H_2O_2)、ヒドロキシラジカル(HO^\cdot)などがあり、広義にはROSにより生じる脂質過酸化物のTBARSが含まれる。またRNSには、 O_2^- がNOと反応し生成されるONOO $^-$ などが存在し、アミノ酸のチロシンがニトロ化されることで生じるNTがRNSのバイオマーカーとして用いられている。実際にCOPD患者では健常者と比較し、TBARSが有意に高いとする報告が多く⁴⁾⁵⁾、COPDの主要病態である末梢気道閉塞が高度であるほどTBARSは高値とする報告もある²²⁾²³⁾。またRNSに関しても、NTは健常者と比較しCOPD患者で有意に高いとする報告がある⁶⁾⁷⁾。本研究でも、健常非

喫煙者群と比較しCOPD患者群の血清TBARSは有意に高く、血清NTは有意差が得られなかったものの高い傾向であった。

呼吸リハの中核をなす運動と酸化ストレスの関係に関しては、これまで種々の報告がある。COPDに対する急性運動や慢性運動が、血漿TBARSを増大したとする報告や¹²⁻¹⁴⁾、筋組織中のTBARSやNTの増加が、COPDにおける骨格筋機能異常と関連するとした報告が散見され²⁴⁾²⁵⁾、運動誘発性酸化ストレスの存在が指摘されている。本研究では、呼吸リハ前後で血清NTは変化しなかったものの、血清TBARSは有意に低下した。呼吸リハ後に血漿TBARSが上昇したとするPinhoらの運動療法は、自転車エルゴメータで得た最大酸素摂取量の60%量の運動強度で自転車エルゴメータを使用し週3回、8週間行うものであった¹⁴⁾。PinhoらのCOPD患者の%FEV_{1.0}は $35.8 \pm 10.1\%$ と、本研究とはほぼ同様の高度の気流閉塞を有していたにもかかわらず、本研究が異なる結果であった理由として、6MWTにより得た運動強度と平地歩行による運動が、Pinhoらの運動強度より低強度であったことが考えられる。上記より、今回用いた強度の運動療法は運動誘発性酸化ストレスを生じずに、運動耐容能を改善させるのではないかと考えられた。

本研究の結果は、運動療法のROSとRNSに対する効果が異なる可能性も示唆している。RNSに必要なNOは、様々な炎症病態においてNO合成酵素(NOS)により産生され、COPDにおいては、気道上皮で誘導型NOS(iNOS)が増加している²⁶⁾。COPD患者における気道上皮中のiNOSと血清NTを直接検討した報告は見られないが、喀痰または血漿中のNTは高値を示す事から⁶⁾⁷⁾、RNSは気道を含む全身性炎症に関わっていると考えられる。今回の結果から、運動療法は、骨格筋など脂質を含む臓器におけるROSに対し効果が得られるが、全身炎症とiNOSの発現に対しては効果が乏しい事でRNSの改善が得られなかった可能性が考えられる。しかしながら、本研究のCOPD患者は、各種吸入薬等で十分に治療を受けており症状が安定されている患者を対象とした。また患者12名中4名が、吸入ステロイドを使用していた。そのため呼吸リハ前から気道炎症が抑えられていたことが、健常非喫煙者群との間に有意差が得られなかった原因と思われる、RNSに対する運動療法の効果に影響を及ぼした可

能性が考えられる。また Ohno らは、健常者の検討ではあるが、運動トレーニングで抗酸化酵素活性が増加したと報告している²⁷⁾。今回得られた血清 TBARS の減少は、ROS に対する消去系酵素が運動療法により増強した可能性も否定できない。

本研究に用いた COPD 患者に対する呼吸リハは、運動誘発性 ROS/RNS の影響を認めずに、運動耐容能を改善する事が示唆された。また今回の検討では、呼吸リハ後に血清 TBARS の減少が認められた。呼吸リハが、呼吸機能の変化を認めずに運動耐容能を改善し得た要因として、骨格筋機能の向上が挙げられ、血清 TBARS の変化はその効果を示す有効なマーカーとなる可能性が示唆された。

結 論

1. 今回の検討で用いた運動療法は、運動誘発性 ROS/RNS の影響を認めずに運動耐容能の改善を得た。
2. 運動療法後に血清 TBARS は減少し、運動療法による ROS 起因性酸化ストレスへの効果が示唆された。
3. 運動療法後の血清 NT は変化せず、運動療法による ROS/RNS への効果は異なる可能性が示唆された。

文 献

- 1) Pauwels RA, Buist AS, Calverley PMA, Jenkins R, Hurd SS : Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* **163** : 1256-1276, 2001
- 2) Church DF, Pryor WA : Free-radical chemistry of cigarette smoke and its toxicological implications. *Environ Health Perspect* **64** : 111-126, 1985
- 3) Turato G, Stefano A, Maestrelli P, Mapp CE, Ruggieri MP, Roggeri A, Fabbri LM, Saetta M : Effect of smoking cessation on airway inflammation in chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* **152** : 1262-1267, 1995
- 4) Tsukagoshi H, Shimizu Y, Iwamae S, Hisada T, Ishizuka T, Iizuka K, Dobashi K, Mori M : Evidence of oxidative stress in asthma and COPD : potential inhibitory effect of theophylline. *Respir Med* **94** : 584-588, 2000
- 5) Rahman I, Morrison D, Donaldson K, MacNee W : Systemic oxidative stress in asthma, COPD, and smokers. *Am J Respir Crit Care Med* **154** : 1055-

- 1060, 1996
- 6) Sugiura H, Ichinose M, Tomaki M, Koarai A, Kitamura T, Komaki Y, Akita T, Nishino H, Okamoto S, Akaike T, Hattori T : Quantitative assessment of protein-bound tyrosine nitration in airway secretions from patients with inflammatory airway disease. *Free Radic Res* **38** : 49-57, 2004
- 7) Jin H, Webb-Robertson BJ, Peterson ES, Tan R, Bigelow DJ, Scholand MB, Hoidal JR, Pounds JG, Zangari RC : Smoking, COPD, and 3-nitrosine levels of plasma proteins. *Environ Health Perspect* **119** : 1314-1320, 2011
- 8) Repine JE, Bast A, Lankhorst I : Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* **156** : 341-357, 1997
- 9) MacNee W : Pulmonary and systemic oxidant/antioxidant imbalance in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* **2** : 50-60, 2005
- 10) Ries AL, Bauldoff GS, Carlin BW, Casaburi R, Emery CF, Mahler DA, Make Barry, Rochester CL, ZuWallack R, Herrerias C : Pulmonary rehabilitation : joint ACCP/AACVPR evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* **131** : 4S-42S, 2007
- 11) Casaburi R, Kukafka D, Cooper CB, Witek TJ, Kesten S : Improvement in exercise tolerance with the combination of tiotropium and pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Chest* **127** : 809-817, 2005
- 12) Couillard A, Koechlin C, Cristol JP, Varray A, Prefaut C : Evidence of local exercise-induced systemic oxidative in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* **20** : 1123-1129, 2002
- 13) Agacdiken A, Basyigit I, Ozden M, Yildiz F, Ural D, Maral H, Boyaci H, Ilgazli A, Komusuoğlu B : The effects of antioxidants on exercise-induced lipid peroxidation in patients with COPD. *Respirology* **9** : 38-42, 2004
- 14) Pinho RA, Chiesa D, Mezzomo KM, Andrades ME, Bonatto F, Gelain D, DalPizzol F, Knorst MM, Moreira JCF : Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease patients submitted to a rehabilitation program. *Respir Med* **101** : 1830-1835, 2007
- 15) Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Bernes PJ, Buist SA, Calverley P, Fukuchi Y, Jenkins C, Rodriguez-Roisin R, Weel C, Zielinski J : Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* **176** : 532-555, 2007
- 16) American Thoracic Society : Standardization of spirometry. *Am J Respir Crit Care Med* **152** : 1107-1136, 1995
- 17) American Thoracic Society : ATS statement : Guidelines for the Six-Minute Walk Test. *Am J Respir Crit Care Med* **166** : 111-117, 2002
- 18) Yagi K : A simple fluorometric assay for lipoperoxide in blood plasma. *Biochem Med* **15** : 212-216,

- 1976
- 19) Redelmeier DA, Bayoumi AM, Goldstein RS, Guyatt GH: Interpreting small differences in functional status: the six-minute walk test in chronic lung disease patients. *Am J Respir Crit Care Med* **155**: 1278-1282, 1997
- 20) Bernard S, Whittom F, LeBlanc P, Jobin J, Belleau R, Berube C, Carrier G, Maltais F: Aerobic and strength training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care med* **159**: 896-901, 1999
- 21) Rochester CL: Exercise training in chronic obstructive pulmonary disease. *J Rehabil Res Dev* **40** (Suppl.2), 2003
- 22) Petruzzelli S, Hietanen E, Bartsch H, Camus AM, Mussi A, Angeletti AC, Saracci R, Giuntini C: Pulmonary lipid peroxidation in cigarette smokers and lung cancer patients. *Chest* **98**: 930-935, 1990
- 23) Kluchova Z, Petrasova D, Joppa P, Dorkova Z, Tkacova R: The association between oxidative stress and obstructive lung impairment in patients with COPD. *Physiol Res* **56**: 51-56, 2007
- 24) Couillard A, Maltais F, Saey D, Debigare R, Michaud A, Koechlin C, Leblanc P, Prefaut C: Exercise-induced quadriceps oxidative stress and peripheral muscle dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* **167**: 1664-1669, 2003
- 25) de Oca MM, Torres SH, Sanctis JD, Mata A, Hernandez N, Talamo C: Skeletal muscle inflammation and nitric oxide in patients with COPD. *Eur Respir J* **26**: 390-397, 2005
- 26) Ichinose M, Sugiura H, Yamagata S, Koarai A, Shirato K: Increase in reactive nitrogen species production in chronic obstructive pulmonary disease airways. *Am J Respir Crit Care med* **162**: 701-706, 2000
- 27) Ohno H, Yahata T, Sato Y, Yamamura K, Taniguchi N: Physical training and fasting erythrocyte activities of free radical scavenging enzyme systems in sedentary men. *Eur J Appl Physiol* **57**: 173-176, 1988

Effect of exercise therapy on reactive oxygen species and reactive nitrogen species in COPD patients

Kenji NEMOTO, Masayuki ITOH, Hiroyuki NAKAMURA, Shuji OH-ISHI

Fifth Department of Internal Medicine, Tokyo Medical University

Abstract

Recent studies suggest that pulmonary rehabilitation (PR) is essential in the management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). However, several studies have also suggested that exercise may increase oxidative stress. The aim of this study was to evaluate whether PR influences the reactive oxygen species (ROS) and reactive nitrogen species (RNS). Twelve stable COPD patients participated in PR for 8 weeks, and 10 age-matched healthy non-smokers volunteered to serve as control subjects. Blood was collected prior to and after PR for analysis of serum thiobarbituric acid-reactive substance (TBARS) as an indirect marker for ROS, and nitrotyrosine (NT) as that for RNS. A pulmonary function test and 6-minute walking test (6MWT) were administered before and after PR. The level of serum TBARS in COPD patients was markedly higher than that in control subjects ($p<0.001$). PR markedly increased the distance in the 6MWT ($p<0.01$), and decreased the level of serum TBARS in COPD patients ($p<0.05$). On the other hand, there was no significant change in any of the respiratory function tests and in the level of serum NT by PR. The current study suggested that the exercise therapy in COPD patients could not only improve exercise capacity but also decrease oxidative stress.

〈Key words〉 : COPD, Exercise therapy, Oxidative stress, Reactive oxygen species, Reactive nitrogen species
