

平成10年度厚生科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
研究報告書

高齢者閉塞性肺疾患における
総合ケアのあり方に関する研究

班長 木田厚瑞

平成11年3月

目 次

総括研究報告書

高齢者閉塞性肺疾患における総合ケアのあり方に関する研究	1
-----------------------------	---

分担研究報告書

1. 高齢者特有の病態に関する研究	
1) 高齢者の気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患における血清 IgE 値の臨床的意義に関する研究	11
2) 高齢者における呼吸困難感の臨床的研究	21
3) 高齢女性の慢性閉塞性肺疾患、気管支喘息における骨粗鬆症に関する研究	36
4) 高齢者の慢性閉塞性肺疾患、気管支喘息における日中の覚醒時と夜間睡眠中における体動に関する研究	47
5) 通院可能な、高齢者慢性閉塞性肺疾患患者のQOLの経年的追跡調査	59
2. Outcome study	
1) Factors that determine the outcome in elderly COPD patients receiving long-term domiciliary oxygen therapy	74
2) 慢性閉塞性肺疾患患者における呼吸困難と quality of life に関する研究	92
3. 治療、管理のあり方に関する研究	
1) Limitations of Self-Management for Chronic Obstructive pulmonary Disease and Bronchial asthma in Elderly Patients	98
2) 重症高齢 COPD における在宅呼吸リハビリテーションの影響因子に関する検討	109
3) 呼吸器疾患患者におけるアクティブトレーサーによる運動能評価の検討	116

4) 高齢者における睡眠呼吸障害	126
4. 高齢者の慢性閉塞性肺疾患に関する考察	
1) Comprehensive Pulmonary Rehabilitation: Perspectives in Japan	129
2) 高齢者の慢性閉塞性肺疾患における生活機能評価に関する考察	137

高齢者閉塞性肺疾患における総合ケアのあり方に関する研究

木田厚瑞（東京都老人医療センター呼吸器科部長）

高齢者で持続的な気道閉塞を来す疾患のうち慢性閉塞性肺疾患、気管支喘息の治療が問題となっている。患者一人あたり慢性閉塞性肺疾患は気管支喘息の約6倍の医療費が使われているにも拘わらず、その治療効果を上げていないのが現状である。慢性閉塞性肺疾患は現在、総患者数は約20万人であるが、潜在的な患者数は少なくとも約10倍と推定されている。また気管支喘息では高齢者の喘息死が圧倒的に多い。

本研究では高齢者のこれらの疾患に対する総合ケアのあり方を検討したが、特に、1) 高齢者特有の病態に関する研究、2) Outcome study に関する研究、3) 治療、管理のあり方に関する研究、に分けて研究を進めた。

キーワード：慢性閉塞性肺疾患、気管支喘息、高齢者、病態、outcome
セルフマネジメント

〔研究組織〕

1. 木田厚瑞（東京都老人医療センター呼吸器科部長）

高崎雄司（日本医科大学第4内科助教授）

西村浩一（京都大学医学研究科器官病態学講座呼吸器病態学領域講師）

赤柴恒人（日本大学医学部第1内科助教授）

岩崎郁美（長崎県離島医療圏組合上対馬病院小児科医長）

岡村 樹（都立駒込病院呼吸器内科医長）

1. 研究目的

高齢者の疾患は一般に慢性化をたどり、こ

の経過中に急性増悪がある。また、合併症、続発症により全身状態が低下し自立性が失われていく。

慢性閉塞性肺疾患（chronic obstructive pulmonary disease ; COPD）、気管支喘息はいずれも高齢者に頻度が高い疾患である。

疾患の特徴として、いずれも高齢化とともに症状は非定型となり、また他臓器、多臓器の障害を伴うなどにより、病態はさらに複雑なものとなることが多い。高齢者の慢性閉塞性肺疾患、気管支喘息はいずれも労作性の呼吸困難が主訴となることが多い。これは高齢化によるADLの低下を来す原因となる。

慢性閉塞性肺疾患は重症化すれば慢性呼吸不全となり在宅酸素療法や在宅人工呼吸法の導

入が必要となる。これらの疾患の治療方針では成人の場合に実施されているような画一的な治療が奏効しないことが多い。

高齢者の慢性呼吸不全患者の問題点は多岐にわたり、少なくとも疾患、機能障害、能力障害、社会的不利、心的障害が共存している。しかもそれらが相互に関連しあった複雑な構造をなしており、総合的な治療方針を立てる場合は「チーム」として「包括的」に対応していくことが必要である。このような包括的な治療方針を持ち、かつチームとして実施される医療は、急増する高齢人口および高齢者に QOL (Quality of life) の向上をもたらす方策であるが、特に高齢者の慢性閉塞性肺疾患、気管支喘息に対し有用なものである。更に、医療の内容を効率の良いものに再構築することにより、高齢患者の医療費の節減効果をもたらすことも期待される。

慢性閉塞性肺疾患は米国では死因の第 4 位に挙げられる主要な疾患であり、その総数は 1,400 万人といわれている。本邦では男性の死因の第 8 位である。総数では 20 万人余りとされている。本邦で第 4 位に相当するのは肺炎であり、死因統計上、肺炎で死亡したとされる中かなりの割合で慢性閉塞性肺疾患が基礎疾患にある可能性が高いが、その実態はなお不明といわざるを得ない。

本邦では、在宅酸素療法患者の約 40% が慢性閉塞性肺疾患であり、また在宅酸素療法を受けている患者の 90% 以上が 65 歳以上の高齢者で占められている（平成 7 年度厚生省特定疾患、呼吸不全研究班）。気管支喘息に依る死亡、すなわち喘息死は圧倒的に高齢者層に多いことも特徴であるが、この死因統計においても慢性閉塞性肺疾患が少なからず混

じっていることは容易に推定できることである。

問題点の一つは高齢者では慢性閉塞性肺疾患と気管支喘息の重複病態が多いことである。臨床的にはしばしば両者の厳密な鑑別は不可能に近いことがある。このことが本邦では慢性閉塞性肺疾患に対し本来は気管支喘息の治療として実施されるべき吸入ステロイド薬の使用頻度が北米に比較して著しく高い結果を生み出している可能性がある。また本邦の慢性閉塞性肺疾患は諸外国に比較してさらに高齢化しているという特徴がある。慢性閉塞性肺疾患と気管支喘息は特に高齢者では病態、治療において重複点が多い。両者を一括して対比しながら研究を進める方が効率的である。

2. 研究の概要

高齢者の閉塞性肺疾患（肺気腫、慢性気管支炎、気管支喘息）は増悪に伴い、能力障害、機能障害、社会的不利、心理的障害をみとめるようになり、患者の QOL は低下し、治療に必要な医療費が増額する。治療およびケアという点からこれらが総合的に検討されなければならぬ。そこで本研究では、以下の点につき重点的な研究を進めた。

1. 高齢者特有の病態に関する研究。
2. outcome study に関する研究。
3. 治療、管理のあり方に関する研究。

以下が当該年度の重点的研究項目である。

2. 高齢者特有の病態に関する研究。
 - (1) 高齢者の気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患における血清 IgE 値と喫煙に関する研究（茂木、木田 担当）
 - (2) 高齢者の呼吸困難感の評価方法に関する

る検討（山田、木田 担当）

（3）高齢者の慢性閉塞性肺疾患、気管支喘息における骨粗鬆症に関する検討（桂、木田 担当）

（4）ADL の評価および睡眠障害に関する検討（木田、大関 担当）

（5）QOL の経年変化に関する研究（岡村 担当）

2. Outcome study.

（1）在宅酸素療法を実施した慢性閉塞性肺疾患の予後（桂、木田 担当）

（2）Health related QOL に関する研究（西村 担当）

3. 治療、管理のあり方に関する研究。

（1）Self-management に関する（木田 担当）

（2）包括的呼吸リハビリテーションを試行と問題点の検討（岩崎、赤柴 担当）

（3）睡眠呼吸障害に関する研究（高崎 担当）

3. 研究の必要性

前述の如く、慢性気管支炎、肺気腫から成る慢性閉塞性肺疾患および気管支喘息は諸外国に比較して、より高齢者層に偏在する傾向があり、これに伴う多重疾患の増加は医療費の増額を生み出している。一方、このような患者群では ADL の低下が著しく、また患者の QOL の低下を来す原因となっており、合わせてこれらの問題の解決が急務である。

高齢者の慢性閉塞性肺疾患、気管支喘息については下記の各問題点の解決を急ぐ必要がある。

1. 高齢者特有の病態

2. outcome study

3. 治療、管理のあり方

4. 本研究の特色

気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患についてはそれぞれ国際的に統一されたガイドラインが決められている。わが国でも気管支喘息についてはアレルギー疾患治療ガイドラインが発表され（1993）、その後、改定が続けられている。しかし高齢者の気管支喘息ではピークフローメーターによるセルフマネジメントがどの程度できるかが疑問である。また慢性閉塞性肺疾患については、平成11年3月、日本呼吸器学会により診断と治療のガイドラインが発表となった。本邦の患者では肺結核の既往例が多いなど、病態が異なる点が多く、生活習慣や医療保険のシステムも異なっているため諸外国の成績は必ずしも参考にならない。本邦では筆者らが中心となり在宅酸素療法患者に至った重症例につき包括的呼吸リハビリテーションが有効であることを証明し、これを促進してきた。

高齢者の気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患は骨粗鬆症など従来は看過されてきたような重複病態があり、また共通する労作性呼吸困難は患者 QOL を著しく低下させている。また、このような複雑な病態では治療方針が立てにくい。これら重複病態については多臓器にまたがる境界領域であるため研究が進めにくく、諸外国でもほとんど研究がなされていないのが実態である。

5. 考察

高齢者は複数の疾患を併せ持ち、その疾患の多くは慢性的経過をとり、治癒の困難なものも多く、その経過中に急性疾患を併発する

事により日常生活機能の低下を来すこともしばしばみられる。

慢性閉塞性肺疾患は主疾病よりも合併症の一つを構成することが多い。ADLを低下させるだけではなく、治療費がかさむ疾患でもある。すなわち、現在、わが国では患者数が約20万人に対し約2,000億円が使われている。気管支喘息が約300万人の患者に対し4,300億円使われていることに比べると、現在の慢性閉塞性肺疾患の治療が費は、患者一人あたり約6倍の医療費を必要としている。

一般に高齢者の疾患の治療にあたっては老化と老年病の病態に関する知識を基に全人的、包括的医療が必要である。また、日常生活機能の適切な評価とこれに基づいた福祉と医療との連携が必要である。

高齢者においては一つの症状にこだわったり、死に対する不安のためか、軽症の疾患を深刻に考えたりする患者や、逆に死に対して不安感もなく疾患を容認し、さほど重篤な疾患ではないにも関わらず「もう、年だから」と、積極的に治療をしたがらない患者もよくみられる。長年の喫煙が原因で起こる慢性閉塞性肺疾患では特にこのような傾向が見受けられる。呼吸器疾患で最も問題とされることは呼吸困難である。年をとったから呼吸困難は当然と考えられることがあるが、高齢者の労作性呼吸困難に関する研究はこれまでほとんど見られなかった。すなわち、客観的に呼吸困難を評価する基準作りが必要とされる。

本研究ではOxygen cost diagram (OCD)が高齢者の呼吸困難の評価に有効であることを示した。

1. 高齢者の呼吸器疾患の特色

(1) 多臓器に疾患を有する

一般に生体機能は加齢とともに低下する。これに伴い、高齢者では多臓器にわたり疾患を持つ患者が多い。つまり、一人の患者が精神疾患、神経疾患、循環器疾患、呼吸器疾患など種々の臓器の疾患を併せ持ち、その傾向は加齢とともに強くなる。また、多疾患を同一臓器に併せ持つものも多い。気管支喘息や慢性閉塞性肺疾患では痴呆がありセルフケアが充分、できない患者が少なくない。慢性閉塞性肺疾患における合併症で重要なものは虚血性心疾患である。この実態と診療上の問題点について今後、明らかにしていく必要がある。

(2) 高齢者特有の疾患

高齢者には若年者にはみられない痴呆、失禁、転倒など特有の疾患・病態を持つものがある。これに加え労作性呼吸困難はADL低下の原因として重要である。

(3) 非定型的症状を示し、一般に症状に乏しい

高齢者の疾患ではその疾患の特徴的・経過を表さずに発症したり、症状がごく軽微であったりすることがある。喘息死が夜間に頻度が高いことに注目する必要がある。また、呼吸困難、喘息発作などの呼吸器疾患で受診し、諸検査にて心筋梗塞が見つかることもある。高齢者の診療に際しては全身の詳細な観察と種々の検査の総合的な判断が要求される。

(4) 日常生活上の機能障害を起こしやすい

急性増悪により入院が必要となるが、高齢者は入院治療により様々な日常生活上の機能障害を起こしやすい。安静加療による筋力の低下・拘縮やバルーンカテーテル長期留置による失禁状態などの障害を起こしやすい。治

療後の日常生活を念頭に置いた早期リハビリテーションの開始も必要となる。慢性閉塞性肺疾患による肺機能の低下が日常生活をどのように低下させているかについての実態は不明である。

(5) 急性疾患からの回復が遅延する

高齢者の肺炎は若・壮年者に比べ免疫機能の低下や体力の低下などにより回復が遅延し、その間にさらに合併症を併発することも多い。慢性閉塞性肺疾患の急性増悪は大多数が肺炎が原因である。

(6) ホメオスターシス（生体恒常性）の失調を起こしやすい

生体には存続を維持するために自律神経系や内分泌系調整機能が関与し、常に恒常状態への復帰が図られている。しかし、高齢者に於いてはこの機能であるホメオスターシスの失調を来しやすく、脱水や浮腫、低体温、低血糖、起立性低血圧などを起こし呼吸困難、全身倦怠感、失神、意識障害などの症状が現れる。特に呼吸不全を起こし易い。低酸素血症の持続により多臓器不全を来しやすいため。

(7) 内的、外的要因からの影響を受けやすい

高齢者では自分自身の病気に対する不安や身近な人の病気・別離、子供との別居・同居など精神的不安や、社会的ストレス、環境の変化などにより体調を崩しやすい。独居老人のセルフマネジメントでは限界性を予見しておくことが必要である。

(8) 手術適応の困難性

中等度以上の肺気腫では肺癌の合併頻度が高い。しかし手術適応となる症例は全体の1割余りにすぎない。

一般に高齢者に於いては呼吸器疾患、心疾

患、腎疾患、肝疾患など慢性疾患や痴呆などの合併症を持った患者や ADL の悪い患者も多く、若・壮年者に比べ精神的・肉体的ストレスも大である。術前に術後の ADL など長期的経過の評価に慎重な配慮が必要となり手術の適応範囲が制限される。また、手術後には術後せん妄、肺炎など様々な合併症を併発しやすく、術後管理には細心の注意が必要である。潜在的な慢性閉塞性肺疾患が手術のリスク因子となることは多く、この点からの検討が必要である。

(9) 薬剤に対する反応と有害反応の多発

わが国でも慢性閉塞性肺疾患、気管支喘息の治療、診断ガイドラインが発表されている。しかし、これらはいずれも成人を対象とするものでセルフマネジメントがうまくいかない高齢者では実態に見合うガイドラインを新たに策定していく必要がある。

薬物の多くは錠剤、カプセル化され、個々の患者に対しての微妙な匙加減が難しくなってきた。そして、その錠剤やカプセルの薬物量は若・壮年者を対象にしたものが多い。しかし、高齢者に於いては代謝、排泄機能の低下などにより薬物の血中濃度の上昇や半減期の延長がみられ、若・壮年者と同量の薬物投与では有害反応、中毒の危険性が増大する。経口ステロイドはそれが顕著な1例である。高齢者の感染症は難治性のものが多く、抗生剤の長期投与や複数使用も多い。そのため、MRSA の発生頻度も高くなる。さらに、高齢者では複数の疾患を併せ持ち複数科を受診する者が多く、それぞれの科で同じ症状を訴える患者もあり、他科・他院での処方と同系統の薬剤が投与されたりする危険性も高い。テオフィリンは繁用されているが使い方が難

しい薬剤である。高齢者に対しての投薬の際には他科・他院での処方を確認し、薬物の相互作用などにも注意しなければならない。

(10) 予防医学の必要性

高齢者に多いと言われている慢性疾患には若・壮年期の食生活、嗜好品、生活環境などが誘因となり、徐々に進行し、発症するものが多い。これらの疾患についてのリスクファクターなどを一般に啓蒙、敷衍し、若・壮年期の健康管理を行い、高脂血症・動脈硬化や骨粗鬆症などの発病を予防、またその疾患を管理し、高齢期でのこれらの発症を遅らせたり、その疾患の合併症を予防することも必要である。慢性閉塞性肺疾患の予防では禁煙が最も重要な課題である。気管支喘息の増悪予防にダニの除去が高齢者でも有効であるかどうかについての成績がない。

2. 高齢者呼吸器病学 (geropulmonology) における研究の将来

高齢者を中心とする呼吸器病学は最近、米国では Geropulmonology と呼ばれるようになった。

高齢者の呼吸器病の診断、治療は成年とは異なる考え方で臨まなくてはならない。Geropulmonology に含まれる概要は以下の通りである。

(1) 保健サービスのあり方

- 1) 慢性呼吸器疾患の適切な治療のあり方
在宅医療、ナーシングホームなど
- 2) 慢性呼吸器疾患による入院の予防
- 3) 高齢者の呼吸器疾患の予防において費用とその効果 (cost-effectiveness) の検討

(2) 社会生活的研究

- 1) 地域における医療連携

- 2) 社会的生活において規定される疾病 → 発生に関わる因子とこれに影響を与える因子の解明

肺結核など

- 3) ケア担当者における問題
 - 4) 治療コンプライアンスに関する問題点
- #### (3) 疫学的研究

- 1) 環境要因、遺伝的要因に関する研究
- 2) 高齢化によって発症しやすくなる病態
- 3) 呼吸器疾患の発症に伴い高齢者の生活がどのように変化したか

(4) 臨床的研究

- 1) 高齢者の慢性呼吸器疾患における適切な治療
- 2) 予防のあり方
- 3) ICU など救命救急において高齢者において考慮すべき問題点

(5) 予後に関する研究

- 1) 救命救急治療における高齢者の予後調査に関する研究
- 2) 特定の疾病における寿命に関する研究

(6) 基礎医学的研究

- 1) 肺の形態学的変化
- 2) 経年的変化
- 3) 全身のおよび肺の防御機能
- 4) 感染症に対する反応の特異性
- 5) 薬理学的変化
- 6) 薬物副作用に関する研究
- 7) 宿主側反応をどのように高めるか
- 8) 高齢で呼吸器疾患のない集団 (pulmonary elite) について社会的習慣、環境、遺伝的研究を調査すること

(7) 医療倫理に関する研究

- 1) 事前指示とその実施状況の一致性に関する研究

advance directives, durable power など

2) 生命維持装置の装着、離脱における高齢者特有の問題を検討すること

(8) 研究対象に関する研究

- 1) 対象集団の教育のあり方
- 2) 研究者の育成
- 3) 表彰制度の導入
- 4) 研究補助の体制
- 5) 研究ネットワークの整備
- 6) ワークショップの開催
- 7) 研究方法についての討議

3. 高齢者の慢性閉塞性肺疾患、気管支喘息が抱える問題点

いかに本研究における考察を記す。

(1) 高齢者特有の病態に関する研究

高齢者で慢性的な気道閉塞をきたす疾患は、肺気腫、慢性気管支炎、気管支喘息に大別される。発作の緩解期にも気道閉塞を認めないような気管支喘息の頻度は高齢化とともに減少していき、これら重複病態が多くなることが指摘されている。

1) 呼吸困難感の評価方法に関する研究

閉塞性肺疾患の臨床診断、重症度の把握、治療効果の判定に肺機能検査は必須の項目であるが、その正常値については不明の点が多い。

肺機能検査は高齢者にとっては侵襲度は必ずしも少ない検査方法とはいえないが、実施できないことも多い。そこで非侵襲的に評価した値を外挿する方法を検討する目的で McGavan が 1978 年に開発した Oxygen cost diagram (OCD) の意義につき検討した。健康高齢者における OCD の加齢変化は FEV1.0 の低下とほぼ一致して、ほぼ直線的に低下す

ることが判明した。OCD が必ずしも平行して低下しないが、この理由として代償機転あるいは高齢化によって呼吸困難感が鈍麻する可能性が考えられ、今後、検討する必要がある。加齢によって生ずる生理的機能として Davis らは、神経伝導速度、心拍数、糸球体濾過率、最大換気量を比較している。これらの中で最大換気量 (MVV) のみが直線的に低下していくという点で特徴的である。最大換気量と FEV1.0 は一次回帰式の関係にある。OCD は MVV の減少に一致して低下することが特徴である。

2) リスク・ファクターとしての喫煙、血中 IgE 値の意義の検討

高齢者で臨床的に気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患と診断した計 325 名を対象とし、横断調査として血清 IgE 値、末梢好酸球数と臨床症状、肺機能、喫煙習慣の関係につき検討した。

男性の方が女性より IgE 値が高い傾向を示した。既、現喫煙者は非喫煙者より IgE 値は高値であった。

既喫煙者の慢性閉塞性肺疾患群と気管支喘息群では閉塞性換気障害の程度の差により IgE 値に差異が認められた。気管支喘息群では閉塞機転の増悪に従い、IgE 値は高値となったが、慢性閉塞性肺疾患群では逆の関係がみられた。

末梢血好酸球数は男性、女性とも気管支喘息群の方が慢性閉塞性肺疾患群より多く、気管支喘息群のみで IgE 値と好酸球数の間に相関関係が認められた。

以上の結果は、高齢者の慢性閉塞性肺疾患と気管支喘息は重複病態としてみられても、血清 IgE 値および喫煙の影響という点からみ

ると両者はかなり異なっていることが判明した。

3) 高齢者の慢性閉塞性肺疾患、気管支喘息における骨粗鬆症の検討

慢性閉塞性肺疾患の急性増悪が身体疼痛によって起こることは良く知られている。肺気腫における骨粗鬆症の解明は重要なテーマである。

本研究によって骨粗鬆症が女性の肺気腫に極めて合併頻度が高いことが判明した。従来、肺気腫と骨粗鬆症の合併を論じた報告はなく、本研究が最初のレポートである。今後、例数を増加させること、骨粗鬆症を起こす機序について解明を進めたい。

4) ADL の評価および睡眠障害に関する検討

本研究の特徴は ADL の評価に Activetracer を用いた点にある。Activetracer は呼吸リハビリテーションの有効性を判断するためにも有用であることが判明している。

慢性閉塞性肺疾患で高二酸化炭素血症を伴う場合に最近では鼻マスク式間歇的陽圧人工呼吸器が在宅で実施されている。この治療のもつ疑問点は、1) これが生存期間を延長する可能性があるか、2) 患者 QOL を改善する効果があるか、3) 導入は従来の治療よりも優れているか、が検証されなければならない。高二酸化炭素血症を伴う症例が日中の ADL の低下の原因となっていることを直接的に証明し得たという点では本研究は意義のあるものであった。また気管支喘息では高齢者といえどもピークフロー値の改善を評価方法として用いることができるということを実証した点でも有意義な研究といえよう。

(2) Outcome study

高齢者の医療における系統的な Outcome study はほとんど実施されていない。

Clancy らは Science (1998) に Outcome study の重要性を発表している。

米国および諸外国において実地診療には大きな変革がある。同じ病態であっても地域、医療機関、医療経済を背景にして異なった治療が実施される。実地診療におけるこのような不均一性という問題は、医療サービスとその結果との関係についての広範な検討が必要であることを示唆する。ケアを行っても outcome において差があることが判明した場合、その医療サービスが間違っていて実施されているか、あるいは、有効であることをさらに検証することが必要とされ、また、医療機関、医師はその改善策を考えなければならない。医師は有効である治療を選択し、患者は十分な情報をもって治療法を選択することになる。このようなことから、ヘルス・サービスの領域で、診療内容、量的観点、行動、社会科学の立場からの研究を深めようとする気運が高まった。

outcome research とは患者の経験、選択、価値観によるヘルス・サービスのゴール地点での研究を行うもので、ヘルスケアに携わる者にとっての判断材料となる科学的根拠を明らかにしようとするものである。

臨床的な成功は従来は、死亡率、血圧測定のような生理学的測定、生理機能の代替方法（検査方法、画像診断、生検）、明確な臨床的事項により判定されてきた。臨床治験では、患者に依存する項目について客観化を図るという手法によって実施されてきた。outcome という点から患者が選択したり、治療のリスクという点からヘルス・サービスが評価され

できたことはなかった。これらは重要であると感じられるが、主観的で信頼できないからである。しかし患者、医師は生存期間、機能の維持、疼痛の緩解という点から判断せざるを得ないことが増えてきた。健康と QOL を測定する物差しとして health-related QOL (HRQL) が使われてきた。広義の HRQL とは健康感、症状、機能、患者の選択、価値観を含むものである。これらの病気についての問題点を評価するものがある。総和によりヘルスケアの効果の連続的なものとして健康、QOL、死亡率から患者の満足度に到るまでを評価することになるのである。

個人の健康についての総合評価の高ランキングは死亡率の最も良い予知因子、将来受けられる医療サービスである。健康感のうちで最も確立された評価方法は患者の症状である。標準的な質問事項により患者相互、あるいは群間比較をしようとする試みは数世紀にわたって研究されてきた。例えば、米国泌尿器学会症状指数は良性の前立腺肥大の症状の頻度と重症度を評価するために作成されたが、現在では泌尿器科医師の 80%以上が使っている。

健康全般を総和として評価するもの、および特別なこれには全般的 ADL と臓器特有の機能を評価するものに分類される。評価方法は包括的であり、開発者と使用者の間でのコンセンサスとして身体機能、認知能力あるいは精神的負担度、健康障害による社会的生活の支障度、全般的健康感が評価されている。これらのスケールには通常、客観的質問が含まれ「1 ブロック歩けますか」、あるいは、「ここ 1 ヶ月間悲しく思ったことがありますか」という質問がある。SF-36 は種々のレベルの

健康保険の影響を評価するために開発された長い評価方法を短い質問にしたものであり、臨床試験や実地診療で広く使用されている。

従来の健康評価方法では機能的評価はできるが、個々の QOL に立ち入った内面的な評価はできない。例えば、1 ブロック歩けますかという質問は、座位だけの人に対するよりも受傷した運動選手に適しているであろう。Quality of Well-Being Scale は社会的役割、健康全般を概ね評価するための群別化に適している。換言すると、BPH Impact Index は前立腺症状の評価には適しており、純粋な記述的情報よりは評価に適したものである。このような患者選択に基づく評価は、臨床的な価値がまだ不確かであり、QOL にも著しい差がでる場合に使われる。例えば、乳がんに対する乳房切断術や、温存手術が同等に死亡率を減らすとしても異なった治療法によっての outcome の価値観が女性によって異なっているためである。

これはケアについては技術論以上に影響を与える。推奨されている治療やアドバイスに対する希望と同時に自分自身のコンディションを管理しようとする個人的な能力における個体差を示すものである。いくつかの評価が生活の質および生活の量の目的に応じて開発されている。これらには quality-adjusted life years (QALY)、失われた生活年数、障害を受けた年数 (DALY)、health-adjusted life expectancy、健康な年数、などがある。これらはある集団におけるヘルス・ケアの成績を改善するために用いられる。国際的には開発途上国において最小の医療コストでの効果をみるのに DALY が使用されている。これを使うと QOL が正確に測定できること、集団

の選択が個人の選択を示すという利点がある。

精神的な要素の判断に短くて簡単に測定できる良質のものが開発された。臨床治験においてこれらが使われる頻度が高くなってきている。ヘルスプランを比較するために保険機関と患者によって測定された例として、病院の経験に基づいて選択された心疾患の治療、ヘルスプランによって臨床医の医療内容を評価するもの、政策立案担当がメディケアの利点としてのヘルスプランの実施を評価するために使用されている。一つの方法だけで outcome 評価を実施すると全体の outcome がはっきりしない。慢性閉塞性肺疾患のように、疾患特有な評価が一般に使われている。

非協力的な患者の選択と臨床的判断するための価値を一致させた outcome 評価が実施されていない。電子診療録では臨床的 outcome 評価が簡単にできる可能性がある。臨床医は患者自己申告の outcome 評価を使わない傾向にある。これは日常診療の中で信頼度の高いものが開発されていく必要がある。患者、医師の双方向の妥当な判断が実施できるような情報をインターネットなどにより与える必要がある。

本研究では高齢者の慢性閉塞性肺疾患に対し在宅酸素療法を実施した場合の予後について後向き調査を実施した。その結果、5年生存率が20%台であることが判明した。このことは、在宅酸素療法の効果について従来、主張されているような延命効果が高齢者では乏しいということを示唆する。高齢者の在宅酸素療法では対症療法という視点から、その適応が再考されなければならない。

また本研究では Health-related QOL につい

て SF-36 を用いてわが国の慢性閉塞性肺疾患における問題点を検討した。これらの評価方法で問題となることは言語上の差異であるが、方法を選べばかなり普遍的に使えることが判明した。

(3) 治療、管理のあり方に関する研究

高齢者の慢性閉塞性肺疾患の長期的治療は「チーム医療に」より「包括的に」実施することによってその治療効果を上げうることを提唱し、これを「包括的呼吸リハビリテーション」と称した（木田、1997）。本研究では包括的呼吸リハビリテーションを専門家が揃った大学病院、および専門家の乏しい離島で試行し、それが有用であることを証明した。今後、包括的呼吸リハビリテーションを実施する際のガイドライン（基準）作りを行うこと、また、これを実施したときの費用効果を実証していくことも重要な課題である。

高齢者の気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患における 血清 IgE 値の臨床的意義に関する研究

茂木 孝（東京都老人医療センター呼吸器科医師）

木田厚瑞（東京都老人医療センター呼吸器科部長）

高齢者（65歳以上）で臨床的に気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）と診断した計325名を対象とし、横断調査として血清IgE値、末梢好酸球数と臨床症状、肺機能、喫煙習慣の関係につき検討した。

- 1) 男性の方が女性よりIgE値が高い傾向を示した。既、現喫煙者は非喫煙者よりIgE値は高値であった。
- 2) 既喫煙者のCOPD群と気管支喘息群では閉塞性換気障害の程度の差によりIgE値に差異が認められた。気管支喘息群では閉塞機転の増悪に従い、IgE値は高値となったが、COPD群では逆の関係がみられた。
- 3) 末梢血好酸球数は男性、女性とも気管支喘息群の方がCOPD群より多く、気管支喘息群のみでIgE値と好酸球数の間に相関関係が認められた。

以上より高齢者の気管支喘息とCOPDでは血清IgE値の臨床的意義が異なっており特に喫煙の影響が大きいことが示唆された。

キーワード：高齢者、慢性閉塞性肺疾患、気管支喘息、
血清IgE値、肺機能

A. 研究目的

高齢者の気管支喘息では環境因子に反応するアレルギー性の特徴は少なくなるといわれられており血清IgE高値を伴う気管支喘息は20%以下にすぎないと報告されている¹⁾。Bramanら²⁾は高齢者の気管支喘息では発症年齢に関係なく若年者で検出されるような抗原による皮内反応が陽性となった例はなかったと報

告している。他方、高齢者では皮内反応の径は縮小し血清IgE値の低下があるが、多くの高齢者でなお、皮内反応が陽性を呈するとする報告がある³⁾。さらに気管支喘息の発症年齢の違いが老年期での病態の差異をひき起こすとする研究がある。すなわち、40歳以前の発症では皮内反応陽性例が56%であったのに対し、40歳以降では21%にすぎなか

った¹⁾。これらの例にみるように高齢者の気管支喘息に関する報告は、まだ断片的なものにすぎないがアレルギー反応および血清 IgE 値は高齢化とともに次第に減弱傾向を示すという点では諸家の報告は一致している^{1,3,6)}。しかし、肺機能、末梢血好酸球数、IgE 値など古くから気管支喘息の基本病態とされてきた成績が高齢者集団である COPD とどのような差異を示すかの報告は極めて乏しいのが現状である。

そこで本研究では高齢者で臨床的に COPD、気管支喘息と診断された患者を対象とし主として血清 IgE 値に焦点をあてて以下の点を検討した。

- 1) 血清 IgE 値と肺機能低下に関連性があるか。
- 2) 血清 IgE 値と喫煙歴および気管支喘息と COPD に差異があるか。
- 3) 血清 IgE 値と末梢好酸球数は関連するか。

B. 研究対象と方法

1997年6月～10月に東京都老人医療センター呼吸器科を受診した65歳以上の高齢者の連続症例(n=325)で臨床的に COPD、気管支喘息あるいは COPD で喘息症状を呈した患者を対象とした。インフォームド・コンセントを得た後に諸検査を日常診療の一環として実施した。

COPD 及び気管支喘息の臨床診断は American Thoracic Society の定義⁴⁾ や従来の考え方^{5,6)} を参考とし本研究では以下のように便宜的に定義した。長年の喫煙歴があり咳、痰や労作時の呼吸困難を認め継続した気管支拡張薬による治療を必要とし、呼吸機能で一秒率 70%未満を呈する場合を COPD と診断

した (COPD 群)。この場合、胸部 CT 像で low attenuation area やブラの存在、気管支拡張薬吸入後に検査した FEV_{1,0} の改善度 (20%、200 ml 以下) を参考所見とした。非あるいは既喫煙者で喘息発作を長期にわたり頻回に認め、自然もしくは治療により改善する場合を気管支喘息と分類した (BA 群)。鑑別疾患として誤嚥など高齢者で喘鳴をきたす疾患は総て除外した⁷⁾。しかし前述の COPD の定義に合致するが喘息症状をしばしば認める COPD がある。この場合には喘息症状を伴う COPD (COPD with asthma) と分類した (COPD/BA 群)。

血清 IgE 値と末梢血好酸球数の測定、肺機能検査、質問表による問診調査を実施した。

これらを性別、年齢、喫煙歴、臨床診断、肺機能、末梢血好酸球数について検討した。なおここでは喫煙中止から6カ月以上経過した者は既喫煙者と定義した。

肺機能のうち FEV_{1,0} は東京都老人医療センター呼吸機能検査室の正常の同性、同年齢者の %FEV_{1,0}pred と比較した (山田ら、1998、未発表)。

三群間以上の比較は ANOVA により検定し、以下の結果は mean±SE で示した。

C. 研究結果

対象患者の内訳を (Table 1) に示した。対象例のうち肺結核後遺症、間質性肺炎、肺線維症、気管支拡張症、肺癌が主診断とされた症例は総て除外した。BA 群は女性に多く (1 : 4)、COPD 群は男性に有意に多かった (7 : 1)。

全対象例を性別および年齢別に比較すると 65 歳以上の全年齢で男性が女性より IgE 高

値の傾向を示した（男性：女性＝ 2.09 ± 0.05 ： 1.94 ± 0.06 、 $\log(\text{IgE})$ ）。既喫煙者では75～84歳の年齢群のみでIgE値が非喫煙者よりも高値であった（非：既＝ 2.01 ± 0.13 ： 2.10 ± 0.07 、 $\log(\text{IgE})$ ）。他方、非喫煙者のIgE値は65歳以降ほぼ一定であった。

次に喫煙によるIgE値の影響を検討した。既喫煙者ではBA群およびCOPD/BA群はCOPD群よりIgE値が高い傾向はあるが、有意ではなかった。これに対し、現喫煙者では逆にCOPD群のIgE値がBA群よりも高値であった（ $P < 0.05$ ）（Fig 1）。

次に閉塞性換気障害の指標として $\%FEV_{1.0} \text{predict}$ （ $\%FEV_{1.0} \text{pred}$ ）とIgE値との関連性を検討した。便宜的に $\%FEV_{1.0} \text{pred}$ が高度低下群（35%未満）、中等度低下群（35～49%）、軽度低下群（50～69%）、正常群（ $\geq 70\%$ ；BA群のみ）に分類した。非喫煙者における中等度低下群は正常群、軽度低下群より低いIgE値を示した。高度低下群では逆にIgE値の増加傾向が認められた。既喫煙者のIgE値は $\%FEV_{1.0} \text{pred}$ が低下した三群のいずれにおいても非喫煙者よりも高値であった。しかし、三群間においてIgE値に差異は認められなかった。現喫煙者ではIgE値が分散する傾向にあった。

そこでCOPD群、BA群の間でこれを比較するため既喫煙者で検討した（Fig 2）。BA群では正常群より低下群（軽度、中等度、高度）の方が血清IgE値は高値となる傾向が認められた。他方、COPD群の軽度低下群と中等度低下群を比較すると後者のIgE値は低値を示した（有意差なし）。

末梢血好酸球数を男、女別および疾患別に比較した。男、女ともBA群では有意にCOPD

群より好酸球の増多が認められた（Fig 3）（ $p < 0.05$ ）。

末梢好酸球数とIgE値との関係を知る目的で $500/\text{mm}^3$ 以上に増加している群と $500/\text{mm}^3$ 未満の二群間で比較するとBA群では有意に好酸球増加群のIgE値が高値であった（正常：増加群＝ 1.97 ± 0.08 ： 2.51 ± 0.14 、 $P < 0.05$ ）。またBA群ではIgE値と好酸球数の間に相関が認められた（ $r = 0.266$ 、 $p < 0.02$ ）。しかしCOPD群では両者間にこのような関係は認められなかった。

D. 考察

本研究は、高齢者のCOPDおよび気管支喘息を対象として血清IgE値に与える影響につき性差、喫煙歴、肺機能、好酸球数の関係を検討したものである。成績を考察する前に研究方法の問題点について述べたい。

高齢者のCOPD、気管支喘息の臨床診断の問題点はこれまでも指摘されている⁵⁻⁷⁾。Barbeeはこれまで報告された高齢者の気管支喘息に関する研究を総説としてまとめ高齢者の気管支喘息に定型例といえる例はない、とまで極言している⁵⁾。そこで本研究では便宜的にAmerican Thoracic Societyの定義⁴⁾および従来の報告^{5,6)}を参考とし臨床的に診断した。すなわち、長年の喫煙歴があり咳、痰や労作時の呼吸困難を認め気管支拡張薬による継続した治療を必要とする場合をCOPDと診断した。この場合、肺機能検査での気管支拡張薬の改善度および胸部CT像でlow attenuation areaやプラの存在を診断の参考所見とした。非喫煙者で喘息発作を頻回に認め自然もしくは治療により改善する場合を気管支喘息と分類した。気管支喘息の診断では略

痰中の好酸球や気道過敏性検査は必ずしも全例実施しなかったため臨床診断の根拠とはしなかった。鑑別疾患として誤嚥など高齢者で喘鳴をきたす疾患の除外⁷⁾は高齢者の気管支喘息の診断では極めて重要な点であり慎重に診断した。前述の COPD の分類に合致するが喘息症状をしばしば認め喘息の治療も合わせて行っている COPD の場合には喘息症状を伴う COPD (COPD with asthma) と診断した。気管支喘息で既喫煙者をどのように分類するかが問題であるが臨床診断は主治医の見解を尊重しつつ厳密に分類した。このような診断方法は実用的であり、しかも従来の研究方法⁵⁻⁷⁾と矛盾しない。しかし、研究デザインの課題として COPD をさらに肺気腫、慢性気管支炎に分類し再検討していく必要がある。特に欧米では気管支喘息と慢性気管支炎の重複病態の取り扱いが問題となっている⁵⁾。また気管支喘息の罹病期間、治療内容について層別化した研究、気道狭窄の可逆性、気道過敏の程度でどのように変化するかなどについても今後の検討が必要である。本研究で対象とした症例は横断調査ではあるが呼吸器症状が安定している比較的限られた期間に実施した検査により全症例を比較したものである。このようにして季節的な差異による影響を最小にするようにした。

以上のような研究方法についての限界性はあるが本研究により以下の点が明らかとなった。

- 1) 男性の方が女性より IgE 値が高い傾向を示した。既、現喫煙者は非喫煙者より IgE 値は高値であった。
- 2) 既喫煙者の COPD 群と気管支喘息群では閉塞性換気障害の差により IgE 値に差異が

認められた。気管支喘息群では閉塞機転の増悪に従い、IgE 値は高値となったが、COPD 群では逆の関係がみられた。

- 3) 末梢血の好酸球数は男女とも気管支喘息が COPD よりも多く、気管支喘息のみで IgE 値と好酸球数の間に相関関係が認められた。

従来の報告によれば若壮年層 (15~54 歳) と 55 歳以上の年齢層を比較すると後者では IgE 値は減少するとの報告がある⁸⁾。しかし本研究で検討した 65 歳以上の非喫煙者群では加齢とともに次第に低下する訳ではなく、ほぼ一定して低値であった。以上より、非喫煙者の高齢者では IgE 値は比較的低値であり、また加齢変化が少ないことが示唆された。

肺機能との関連では、高齢者の非喫煙者の IgE 値と肺機能は有意に逆相関するが、喫煙者では必ずしも一定せず、むしろ呼吸器症状の存在が重要であり、呼吸器症状を伴う場合には肺機能が低下すると報告されている⁹⁾。非喫煙者では、喘息、非喘息例のいずれにおいても IgE 値と肺機能は逆相関するが差異は認められていない¹¹⁾。喫煙者では喫煙習慣と IgE 高値とが相関し^{12,13)}、さらに肺機能低下とも相関すると報告されている¹²⁾。

経年的に追跡した調査では、非喫煙者、喫煙者にかかわらず IgE 高値の方が肺機能が低値であると報告されている¹⁰⁾。本研究の結果もほぼこれに一致するものであるが、既喫煙者の気管支喘息で%FEV_{1.0}predの低下と IgE 値の増加が認められた点が特徴的である。

Burrows らの報告によると IgE 値は喫煙期間にも影響されており、喫煙中止により IgE 値は減少していくという⁸⁾。しかし彼らのデータでは喫煙中止で若年者は有意に IgE 値が低下するが、高齢者では減少しても有意差は

認められていない。前述の加齢による変化と同様、高齢者では喫煙中止によっても IgE 値の変化が少ない可能性が示唆される。

気管支喘息と COPD では高度の閉塞性換気障害のグループにおいてのみ IgE 値が大きく異なった。すなわち、前者では高値となるが後者では逆に低値となる点が特徴である。本研究の結果は、非喫煙者においても IgE 高値と FEV_{1.0} の低下が相関するとの従来の報告⁹⁾と異なっている。この理由は不明であるが高齢者の場合は FEV_{1.0} が既に低下し可逆性が失われている可能性、ステロイド薬の吸入など治療内容による影響が考えられる。Kerstjens らは吸入ステロイド薬による喘息患者の気道過敏の改善と IgE 値の減少が相関し、COPD については IgE 値との関係は一定していないと報告している¹⁴⁾。今後は経年的な FEV_{1.0} の変化と IgE 値の関係、治療効果による IgE 値の変化も調べる必要がある。

末梢血で好酸球の増多が気管支喘息と同様 COPD でも危険因子となるのか、また単に末梢血好酸球だけではなく気道壁に浸潤する好酸球、あるいは Eosinophilic cationic protein など mediator と IgE 値の関連性についても今後、検討すべき点と考えられた。

より、高齢者の気管支喘息と COPD では血清 IgE 値の臨床的意義が異なっており、特に喫煙の影響が大きいことが示唆された。

E. 結論

高齢者の気管支喘息と COPD では血清 IgE 値の臨床的意義が異なっており特に喫煙の影響が大きいことが示唆された。

Legends:

Fig. 1 Comparisons of serum IgE concentrations among different smoking habits and disease conditions.

Abbreviations: BA=bronchial asthma, COPD=chronic obstructive pulmonary disease, COPD/BA=COPD with asthma, never=never smokers, ex-=ex-smokers, current=current smokers.

Serum IgE concentrations in ex-smokers were similar among BA, COPD/BA or COPD groups. However, serum IgE concentration is increased in COPD group compared with BA group among current smokers ($p<0.05$).

Fig. 2 Comparisons of serum IgE concentration among three different severity of airflow obstruction between BA and COPD groups in ex-smokers.

Serum IgE concentration appears higher in subjects with severe airflow obstruction ($\%FEV_{1.0}pred<70\%$) than without airflow obstruction ($\%FEV_{1.0}pred\geq 70\%$) in BA group. However, a reversed order is observed in COPD group; patients with mild obstruction ($\%FEV_{1.0}pred: 50\sim 69\%$) shows greater serum IgE concentration than moderate obstruction ($\%FEV_{1.0}pred<50\%$).

Fig. 3 Comparison of number of eosinophiles in peripheral blood among groups of BA, COPD and COPD/BA between females and males.

Number of eosinophiles in patients of

bronchial asthma is increased both in females and males. When this is compared between bronchial asthma and COPD, the latter shows significantly less number of eosinophiles.

引用文献

- 1) Reed CE: The role of allergy and airway inflammations. In: Barbee RA, Bloom JW, eds, Asthma in the elderly. Marcel Dekker, New York, 1997:33-51.
- 2) Braman SS, Kaemmerlen JT, Davis SM: Asthma in the elderly: A comparison between patients with recently acquired and long-standing disease. Am Rev Respir Dis 1991; 143: 336-340.
- 3) Burrows B, Lebowitz MD, Barbee RA, Cline MG: Findings before diagnoses of asthma among the elderly in a longitudinal study of a general population sample. J Allergy Clin Immunol 1991; 88: 870-877.
- 4) American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 1995; 152: 77S-120S
- 5) Barbee RA: Epidemiology and natural history. In: Barbee RA, Bloom JW, eds, Asthma in the elderly. Marcel Dekker, New York, 1997:1-31.
- 6) Connolly MJ: Asthma in old age- Epidemiology and pathogenesis. In: Respiratory Disease in the Elderly Patient. MJ Connolly, ed, Chapman & Hall Medical, London, 1996:31-51.
- 7) Ahmed T, Krieger BP, Wanner A: Differential diagnosis of asthma in the elderly. RA barbee, Bloom JW, eds, Marcel dekker, Inc. New York, 1997: 93-120.
- 8) Burrows B, Halonen M, Barbee RA, et al. The relationship of serum immunoglobulin E to cigarette smoking. Am Rev Respir Dis 1981; 124: 523-525
- 9) Vollmer WM, A.S. Buist LR, Johnson LR, et al. Relationship between serum IgE and cross-sectional and longitudinal FEV1 in two cohort studies. Chest 1986; 90: 416-423
- 10) Annesi I, Oryszczyn M, Frette C, et al. Total circulating IgE and FEV1 in adult men: an epidemiologic longitudinal study. Chest. 1992; 101: 642-8
- 11) Burrows B, Knudson RJ, Cline MG, et al. A reexamination of risk factors for ventilatory impairment. Am Rev Respir Dis. 1988; 138: 829-36
- 12) Barbee RA, Halonen M, Kaltenborn W, et al. A longitudinal study of serum IgE in a community cohort: correlations with age, sex, smoking, and atopic status. J Allergy Clin Immunol. 1987; 79: 919-927

- 13) Sherrill DL, Halonen M, Burrows B.
Relationship between total serum IgE,
atopy, and smoking: atwenty-year follow-
up analysis. J Allergy Clin Immunol. 1994;
94: 954-962
- 14) Kerstjens HAM, Schouten JP, Brand PLP,
et al. Importance of total serum IgE for
improvement in airways hyperresponsiveness
with inhaled corticosteroids in asthma and
chronic obstructive pulmonary disease. Am J
Respir Crit Care Med 1995; 151: 360-8

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 茂木 孝、木田厚瑞：高齢者の気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患における血清 IgE 値の臨床的意義に関する研究
日本呼吸器学会雑誌（投稿中）

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他