

# 睡眠時無呼吸症候群 (SAS) における 組織低酸素の決定因子 (第2報)

西村 正治<sup>1)\*</sup> 古谷 純吾<sup>1)</sup> 辻野 一三<sup>1)</sup> 澁谷 英二<sup>1)</sup>  
宮本 顕二<sup>2)</sup>

## はじめに

組織低酸素は組織レベルにおける酸素供給の相対的低下と定義され、動脈血酸素含量、組織血液量、ヘモグロビン酸素解離曲線、組織代謝などによって決定される<sup>1)</sup>。近年ATPの最終異化産物である尿酸の尿中排泄量が夜間睡眠中の組織低酸素の指標となる可能性が報告されているが<sup>2) 3) 4) 5)</sup>、我々は以前より睡眠時無呼吸症候群 (SAS) における組織低酸素の評価と意義に注目し、睡眠前後の尿中尿酸排泄量を反映する尿中尿酸クレアチニン比 ( $\Delta\text{UA}/\text{Cr}$ ) が睡眠時無呼吸による組織低酸素の指標となることを次の2点より確認し報告してきた。1) この指標で組織低酸素ありと判定された患者では夜間睡眠時の血中アデノシン濃度も有意に高い。2) nasal continuous positive airway pressure (nCPAP) 治療により  $\Delta\text{UA}/\text{Cr}$  も血中アデノシン濃度も組織低酸素あり群においてのみ低下し、加えて組織低酸素なし群との有意差が消失する。すなわち、これらの指標は共に組織低酸素に伴うATP異化を反映している。しかし  $\Delta\text{UA}/\text{Cr}$  で評価した組織低酸素は無呼吸低呼吸指数 (apnea hypopnea index: AHI) や動脈血酸素飽和度 ( $\text{SaO}_2$ ) の低下の程度とは関連がなく、その発現は組織の酸素需要または供給に関係する他の因子によって規定されている可能性がある<sup>6) 7) 8)</sup>。そこで昨年度は、SASに伴う組織低酸素が、無呼吸に対する循環応答の個体差によって生じるとの仮説をたて、組織低酸素の有無と心拍変動 (heart rate variability: HRV) との関連について検討した<sup>9)</sup>。さらに今年度は以下の3項目を行った。1) 被験者数の増加、2) 健常対象 (非SAS患者) 群の追加、3) nCPAP治療前後の検討。

## 対象と方法

対象は当科に入院した夜間睡眠時  $\text{SaO}_2$  最低値が80%以下の閉塞型 SAS 患者34名 (男性32名、女性2名) である。年齢は  $50 \pm 12$  (SD) 歳で、apnea hypopnea index (AHI) は  $49 \pm 21$  (SD) である。いずれの対象も高尿酸血症を有する者や尿酸代謝に影響を与える可能性のある薬剤 (痛風治療薬、テオフィリン製剤、利尿剤など) を投与されている者は除外した。また正常対象群として当科に入院した男性患者7名。年齢は  $54 \pm 14$  (SD) 歳。対象群とした非SAS患者の条件としては昼間の動脈血ガスにて  $\text{PaO}_2$  が80Torr以上であること、一晩の夜間睡眠中のパルスオキシメータ記録により  $\text{SaO}_2 < 90\%$  を呈する時間の割合が5%以下であることとした。

### (1) 組織低酸素の評価

尿中尿酸排泄量の評価には尿中尿酸クレアチニン比  $\Delta\text{UA}/\text{Cr}$  を用いた。これは尿中尿酸クレアチニン比の睡眠前後での増加率に相当し、 $\Delta\text{UA}/\text{Cr} = \{(\text{UA}/\text{Cr morning}) / (\text{UA}/\text{Cr evening}) - 1\} \times 100(\%)$  で表される。ここでUAは尿中尿酸濃度、Crは尿中クレアチニン濃度を表し、UA/Cr morningは朝起床時、UA/Cr eveningは就寝時のデータである。測定日は日中侵襲的検査や運動負荷検査などのない日を選び、夜8~9時に完全排尿させ、その尿にIN-NaOHを50:1の割合で混和し、0°Cで朝まで保管した。起床後も直ちに採尿し、入眠前と同様の処置をした。尿中尿酸の測定はウリカーゼ・ペルオキシダーゼ法により、また尿中クレアチニンの測定はクレアチナーゼ・ペルオキシダーゼ法により行った。以上の測定を3夜にわたって行い、その平均値を各被験者の代表値とした。またその内1夜でSAS患者全例でポリソムノグラフィーを施行し、非SAS患者群には睡眠中のパルスオキシメータ記録を施行した。

1) 北海道大学第1内科

2) 北海道大学医療技術短期大学部

\* 「呼吸不全」調査研究班 分担研究者

(2) 24時間ホルター心電図による心拍変動の評価

ポリソムノグラフィーまたは睡眠中のパルスオキシメータ記録と同時に24時間ホルター心電図を施行した。心拍変動 (HRV) は以下の3指標をコンピュータ解析で求めた。

①SDNN (standard deviation of all NN intervals) ②r-MSSD (the square root of the mean of the sum of the square of differences between adjacent NN intervals) ③SDANN (standard deviation of the averages of NN intervals in 5-minute segments of the entire recording)。

①SDNNは24時間の洞調律下のNN間隔(RR間隔)の標準偏差で、心拍の変動全体の指標である。交感神経による調節や副交感神経を介する呼吸性変動など様々な影響による変動を反映する。②r-MSSDは隣り合ったNN間隔の差の自乗の平均値の平方根で、主に速い心拍の変動の指標である。呼吸性変動の評価に適している。③SDANNは連続する5分毎のセグメントのNN間隔の平均値の24時間の標準偏差で、呼吸性変動の影響は通常受けず、交感神経による比較的遅い心拍の調節を主に反映する。解析は24時間全体のデータの他、日中のみ(7~21時)および夜間のみ(0~5時)の時間帯についてそれぞれの指標を求め、組織低酸素との関係を検討した。

(3) nCPAP治療前後の検討

6名のSAS患者ではnCPAP圧を決定後に(1)、(2)の方法で治療後の組織低酸素と心拍変動を検討した。

(4) 統計学的解析

いずれも結果は mean ± SE で表した。2群間の比較には、対応のないt検定を用いた。治療前後の検討には対応のあるt検定を用いた。各指標間の相関係数はPearsonの相関係数を求めた。いずれもp<0.05を有意とした。

結果

34名のSAS患者中、11名がΔUA/Crが0以上で夜間の尿中尿酸排泄量増加を認め、組織低酸素ありと判定された。組織低酸素あり群となし群とではBMI、血中ヘモグロビン濃度、血中尿酸値、さらにポリソムノグラフィーから得られたAHI、夜間SaO<sub>2</sub>の低下の程度、最長無呼吸時間、に有意な差はないが、年齢は前者で有意に高かった(57±3歳 vs 46±2歳、P<0.01)(表1)。心拍変動解析では日中の比較ではSDNN、r-MSSD、SDANNいずれの指標でも組織低酸素あり群となし群では差はなかった。

・方夜間では副交感神経を介する呼吸性心拍数変動を反

映する指標であるr-MSSDでのみ組織低酸素あり群でなし群よりも有意に低かった(図1、2、3)。尿中尿酸クレアチニン比と夜間のr-MSSDの検討では負の相関を認めた(r=-0.52、p=0.002)(図4)。6名のSAS患者(組織低酸素あり群2名、同なし群4名)では夜間のr-MSSDのnCPAP治療前後の比較ではほとんど変化はなかった(図5)。6例すべてnCPAP治療後は組織低酸素なしと判定された。さらに健常対象(非SAS患者)群との比較は健常対象症例数が7例と少なく個体間のばらつきも大きかったため今回は統計学的検討より除外した。なおSDNN、r-MSSD、SDANNの3指標は日中のみ、夜間のみ、いずれでも年齢との間に有意な相関はなかった。

表1 組織低酸素あり群となし群の比較

(n)	組織低酸素あり群 11	組織低酸素なし群 23	
年齢(歳)	57±3	46±2	p<0.01
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	28±1	30±1	N.S.
Hgb(mg/dl)	14.5±0.5	15.1±0.3	N.S.
PlasmaUA(mg/dl)	6.2±0.4	6.3±0.4	N.S.
<b>Polysomnographic data</b>			
AI(hr)	33±3	41±5	N.S.
AHI(hr)	47±4	51±5	N.S.
SaO <sub>2</sub> mean(%)	90±1	87±2	N.S.
SaO <sub>2</sub> minimum(%)	60±2	54±4	N.S.
Time(SaO <sub>2</sub> <90%)(%)	31±7	40±6	N.S.
Time(SaO <sub>2</sub> <80%)(%)	4±1	18±6	N.S.
Longest apnea(sec.)	87±12	89±8	N.S.

(mean±SE)

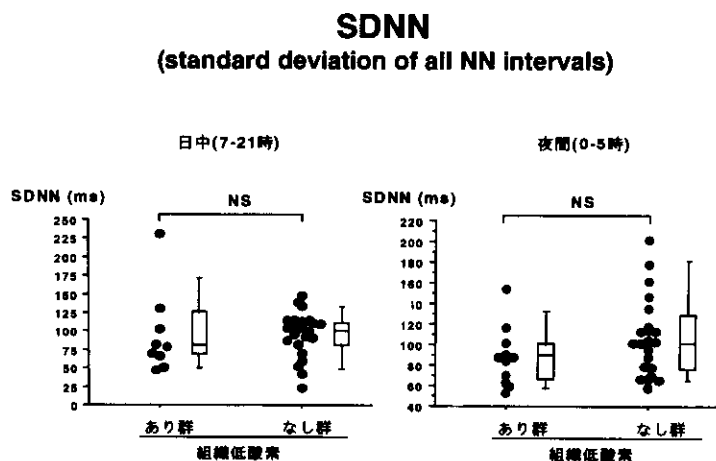


図1 組織低酸素あり群となし群のSDNNの比較

考案、結論

本報告ではSAS症例には同程度の無呼吸や低酸素血症を呈しながらも組織低酸素を伴う症例と伴わない症例が存在し、さらに前者は後者よりも高齢であること、さらにホルター心電図で評価した心拍変動が小さいことを示

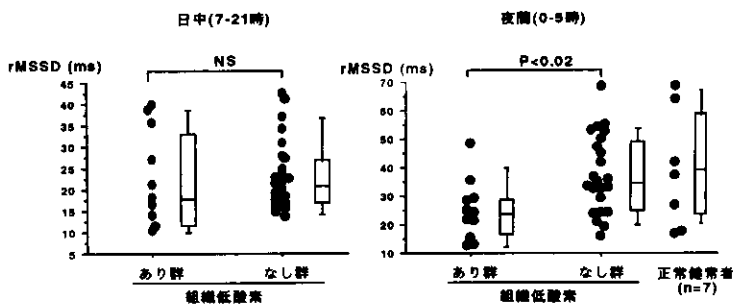


図2 組織低酸素あり群となし群のr-MSSDの比較  
(the square root of the mean of the sum of the square of differences between adjacent NN intervals)

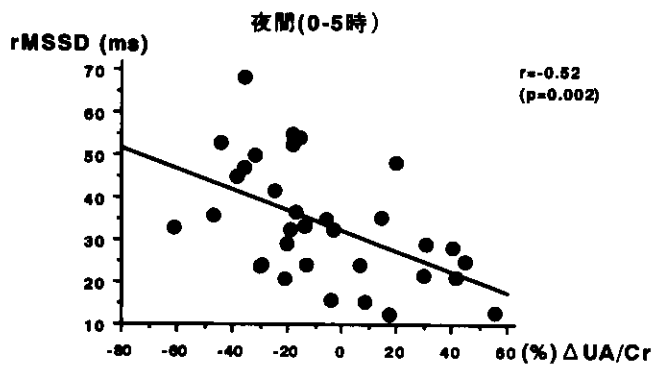


図4 ΔUA/Crとr-MSSD (夜間) の関係

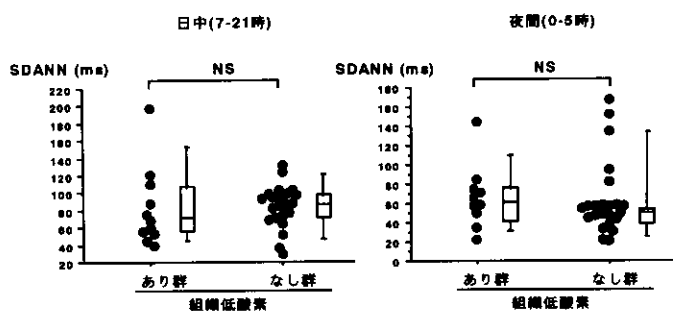


図3 組織低酸素あり群となし群のSDANNの比較  
(standard deviation of the averages of NN intervals in 5-minutes segments of the entire recording)

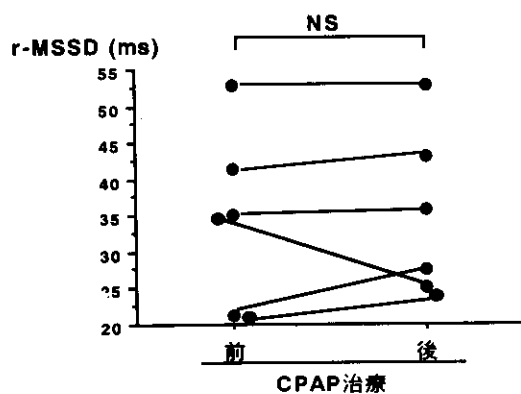


図5 r-MSSD (夜間) のCPAP治療前後の比較

した。一般にSASの重症度はAHIやSaO<sub>2</sub>などで評価されるが、本研究は組織低酸素の評価が従来の方法では評価できないSASの一面を反映する新しい手段となる可能性を示唆するものである。

SASにおける心拍変動については過去に数編の報告がある<sup>(10)(11)(12)(13)</sup>。中でもFredericらはSAS症例では特に夜間でSDNNやr-MSSDが対象群よりも上昇していることを示した<sup>(13)</sup>。一般に無呼吸終了時には心拍数の増加を伴うことが多いが、両指標の上昇はこの無呼吸に伴う心拍変動の繰り返しを一部反映したものと考えられる。今回我々の検討では、組織低酸素あり群の夜間のr-MSSDは組織低酸素なし群よりも低値だった。これは無呼吸に伴う心拍数の上昇が酸素運搬を増やす代償的役割を持ち、その代償能の不十分な症例では組織低酸素の状態になったと推測することも可能である。また夜間尿中尿酸排泄量(尿中尿酸クレアチニン比)と夜間r-MSSDは負の相関関係を認めた。つまり組織低酸素の程度が強いほどr-MSSDが低下している。あるいはr-MSSDの低下しているほど組織低酸素の程度が強いとも言える。一方SAS患者6例のnCPAP治療前後の検討では夜間のr-MSSDはほとんど変化がなかった。心拍変動が無呼吸の有無に関らず変化しないことよ

り組織低酸素の発現には被験者の心拍変動(夜間のr-MSSD)の低下が関与すると考えられる。今回の結果はあくまでも関連を証明したにすぎず、組織低酸素と心拍変動の因果関係についてはさらに今後の検討が必要である。

本研究では同様のAHIやSaO<sub>2</sub>でも高齢であればより容易に組織低酸素の状況が生じることが示された。その機序としては今回対象とした症例では年齢と心拍変動との間には関係はないことから、少なくとも心拍変動以外の要因によって組織低酸素が発現したと考えるべきである。例えば高齢者では低酸素負荷に対する組織レベルの代償能が低く、同じ程度の低酸素負荷でもATPの最終代謝産物である尿酸の産生が若年者より容易に増加すると考えることもできる。しかし心拍変動と同様、年齢と組織低酸素との因果関係についても結論を得るには更に検討が必要である。

最後に、近年心拍変動が自律神経機能を反映する指標であることが繰り返し報告されている<sup>(14)</sup>。今回用いたパラメータではSDNNは自律神経全体、r-MSSDは主に副交感神経、SDANNは主に交感神経による心拍の調節・変動を反映するとされている。この観点から今回の結果を

みると夜間睡眠時の組織低酸素は副交感神経機能の低下 (r-MSSD が低下し、SDNN、SDANN の低下がない) と関連すると考えることができる。副交感神経機能の低下が心拍変動の低下を介して組織低酸素をもたらすか、あるいは逆に組織低酸素が副交感神経の機能を障害するのか、今の時点で結論は得られないが我々は組織低酸素と自律神経との関連も今後の大きなテーマと考えている。

以上、本研究ではSAS症例における組織低酸素が年齢および心拍変動と関連することを初めて示した。しかしそれらがどのような機序で関連しているか、また実際にもたらされた組織低酸素が臨床的にどのような意義を持つのかは未だ不明である。今後は組織低酸素の評価の臨床的な位置づけと有用性がよりあきらかとなることが期待される。

## 参考文献

- 1) Collaborate Group on Intracellular Monitoring. Intracellular monitoring of experimental respiratory failure. *Am Rev Respir Dis*, 1988, 138: 484-487
- 2) Hasday JD, and Grum, CD. Nocturnal increase of urinary uric acid:creatinine ratio. *Am Rev Respir Dis*, 1987, 135: 534-538
- 3) McKeon JL, Saunders NA, Murree-Allen K, Olson LG, Gyulay S, Dickerson J, Houghton A, Wlodarczyk J, and Hensley ML. Urinary uric acid:creatinine ratio, serum erythropoietin, and blood 2,3-diphosphoglycerate in patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis*, 1990, 142: 8-13
- 4) Braghiroli A, Sacco C, Erbetta M, Ruga V, Donner CF. Overnight urinary uric acid:creatinine ratio for detection of sleep hypoxemia. Validation study in chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea before and after treatment with nasal continuous positive airway pressure. *Am Rev Respir Dis*, 1993, 148: 173-8
- 5) Hamid Sahebajami. Changes in urinary uric acid excretion in obstructive sleep apnea before and after therapy with nasal continuous positive airway pressure. *Chest*, 1998, 113: 1604-08
- 6) 西村正治、斉藤拓志、信濃秀樹、牧田比呂仁、辻野一三、澁谷英二、宮本顕二、川上義和. 睡眠時無呼吸症候群における組織低酸素の評価. 厚生省特定疾患「呼吸不全」調査研究班平成8年度報告書, 1997, pp44-7
- 7) 西村正治、斉藤拓志、澁谷英二、牧田比呂仁、宮本顕二、川上義和. 睡眠時無呼吸症候群における組織低酸素の評価 (第二報). 厚生省特定疾患「呼吸不全」調査研究班平成9年度報告書, 1998, pp99-102
- 8) 西村正治、澁谷英二、斉藤拓志、古谷純吾、辻野一三、宮本顕二、川上義和. 睡眠時無呼吸症候群における組織低酸素の評価 (第三報). 厚生省特定疾患「呼吸不全」調査研究班平成10年度報告書, 1999, pp101-104
- 9) 西村正治、古谷純吾、辻野一三、澁谷英二、斉藤拓志、宮本顕二、川上義和. 睡眠時無呼吸症候群における組織低酸素の決定因子. 厚生省特定疾患「呼吸不全」調査研究班平成11年度報告書, 2000, pp 73 -76
- 10) Torsten Bauer, Santiago Ewing, Harald Schafer, Elvia Jelen Hayder Omran, Berndt Luderiz. Heart rate variability in patient with sleep-related breathing disorders. *Cardiology*, 1996, 87: 492-496
- 11) Cornelius Keyl, Peter Lemberger, Michael Pfeifer, Karin Hochmuth, Peter Geisler. Heart rate variability in patient with daytime sleepiness suspected of having sleep apnea syndrome: a receiver-operating characteristic analysis. *Clini Sci*, 1997, 92: 335-343
- 12) Krzysztof Narkiewicz, Nicola Montano, Chiara Cogliati, Philippe J. H. van de Borne, Mark E. Dyken, Virend K. Somers. Altered cardiovascular variability in sleep apnea. *Circulation*, 1998, 98: 1071-77
- 13) Federic Roche, Jean-michel Gaspoz, Isabelle Court-Fortune, Pascal Minini, Vincent Pichot, David Duverney, Frederic Costes, Jean-Rene Lacour, Jean-Claude Barthelemy. Screening of obstructive sleep apnea syndrome by heart rate variability analysis. *Circulation*, 1999, 100: 1411-15
- 14) Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability-Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation*, 1996, 93: 1043-1065

# 重症閉塞型睡眠時無呼吸症候群 (OSAS) に おける高炭酸ガス血症の規定因子

赤柴 恒人 小坂橋彩子 大森 千春 齊藤 修  
馬島 徹 堀江 孝至\*

## はじめに

高炭酸ガス血症は、種々の呼吸器疾患の進行期～終末期に認められ、しばしば予後不良の徴候と考えられている<sup>1)</sup>。閉塞型睡眠時無呼吸症候群 (OSAS) においても、肥満と高炭酸ガス血症を伴うものは肥満低換気症候群(OHS)と呼ばれ、OSASの最重症型と考えられている<sup>2) 3)</sup>。従って、OSASにおける高炭酸ガス血症の有無は、臨床的に極めて重要であると考えられる。過去におけるOSAS患者での検討では、性別<sup>4) 5)</sup>、肥満度<sup>3) 6)</sup>、閉塞性換気障害<sup>6)</sup>、拘束性換気障害<sup>6)</sup>、OSASの重症度<sup>4)</sup>、アルコール摂取<sup>7)</sup>、換気応答の異常<sup>2) 8) 9)</sup>などが、高炭酸ガス血症発現の危険因子とされ、必ずしも一定の見解が得られていない。Bradleyら<sup>6)</sup>によれば、OSAS患者における日中の高炭酸ガス血症には閉塞性換気障害の存在が特に重要であることが強調されている。しかし、これまでの検討は、対象例数が少なく、また、比較的多数例の検討<sup>4)</sup>では、対象に女性や慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 患者が含まれているため、これらが日中の高炭酸ガス血症の発現に影響を及ぼしている可能性がある。そこで、対象を男性のみとして、かつ閉塞性換気障害を有しない比較的重症なOSAS症例に限り、日中の高炭酸ガス血症を規定する因子について検討した。

## 対象と方法

対象は、著明な鼾、日中の傾眠、睡眠時の呼吸異常を指摘されて来院し、Polysomnography (PSG) によりOSASと診断され (Apnea-hypopnea index: AHI > 20)、nasal CPAP治療の適応とされた男性126例である。

PSGでは、脳波、眼電図、筋電図、口と鼻の気流 (サーミスター)、胸部と腹部の呼吸運動 (レスピトレース)、心電図、酸素飽和度 (SaO<sub>2</sub>) を連続的にモニ

ターした。10秒以上の口、鼻での気流停止を無呼吸 (apnea) と定義し、呼吸運動が50%以上低下し、SaO<sub>2</sub>がベースラインより4%以上低下した場合を低呼吸 (hypopnea) と定義して、1時間当たりの無呼吸と低呼吸の和をapnea-hypopnea index (AHI) として表した。睡眠中の平均SaO<sub>2</sub>をMean SaO<sub>2</sub>、睡眠中の最低SaO<sub>2</sub>をLowest SaO<sub>2</sub>としてあらわした。

肺機能検査は、チェスト社製チェスタック25を用いて、スパイログラム、肺気量分画を座位にて測定した。1秒率 (FEV<sub>1.0</sub>/FVC, %) < 70%の例は本研究より除外した。血液ガス分析は、仰臥位にて施行し、PaCO<sub>2</sub> ≥ 45mmHgを高炭酸ガス血症 (hypercapnia, H群)、PaCO<sub>2</sub> < 45mmHgをnormocapnia (N群) と定義した。また、BMI > 30kg/m<sup>2</sup>を肥満と定義した。

## 結果

対象の平均年齢は、48.5 ± 11.2歳、平均Body mass index (BMI) は30.2 ± 5.7kg/m<sup>2</sup>であった。平均AHIは57.5 ± 11.2/時、Mean SaO<sub>2</sub>は86.0 ± 8.1%、Lowest SaO<sub>2</sub>は、64.5 ± 9.6%と重症なOSASが認められた。肺機能的には大きな異常は認められなかったが、拘束性換気障害 (%VC < 80%) が5例に認められた。血液ガス分析上も全例では軽度の低酸素血症を認めたのみであった (Tab. 1)。高炭酸ガス血症は126例中54例 (42%) に認められ、H群はN群に比し、年齢が低く、肥満度が高く、OSASが重症で、%VCが小さく、低酸素血症が重度であった (Tab. 2)。PaCO<sub>2</sub>と関連する因子の検討では、Tab. 3に示すように、BMI、Mean SaO<sub>2</sub>、%VC、と各々有意な相関を認めたが、Mean SaO<sub>2</sub>との相関が最も強かった (r = -0.515, p < 0.0001)。H群において、これらの因子をすべて含め重回帰分析 (stepwise multiple regression analysis) を行って、PaCO<sub>2</sub>に関連する因子を検討すると、Tab. 4に示すように、Mean SaO<sub>2</sub>と%VCが独立した関連因子として選択され、この2因子で、PaCO<sub>2</sub>全体の約43%が説明可能であった (R<sup>2</sup> = 0.429, p < 0.0001)。一方、N群において、同様の検

日本大学第一内科

\* 「呼吸不全」調査研究班 分担研究者

討を行うと、Tab. 5に示すように、Mean SaO<sub>2</sub>とBMIが関連因子として特定されたが、その関連性は低く、この両因子で説明可能なPaCO<sub>2</sub>は、わずか13%であった (R<sup>2</sup> = 0.131, p < 0.0090)。

次に、肥満との関連を検討するために、全体を肥満群 (BMI ≥ 30) と非肥満群 (BMI < 30) に分けて検討した。Tab. 6に示すように、肥満は126例中57例 (45%) に

認められ、肥満群は非肥満群に比し、若年で、肥満度が高く、OSASが重症で、RVを除く肺気量分画が低下し、肺泡低換気が高度であった。肥満群 57 例で、同様に、PaCO<sub>2</sub>に対し重回帰分析を行うと、Tab. 7に示すように、Mean SaO<sub>2</sub>、%VC、PaO<sub>2</sub>の3因子が特定され、肥満群においては、PaCO<sub>2</sub>全体の約41%が3因子で説明可能であった。

**Table 1.** Baseline patient characteristics

Number	126	
Sex	Male	
Age	48.5 ± 11.2	year
BMI	30.2 ± 5.7	Kg/m <sup>2</sup>
AHI	57.5 ± 22.1	events/h
Mean SaO <sub>2</sub>	86.0 ± 8.1	%
Lowest SaO <sub>2</sub>	64.5 ± 9.6	%
%VC	108.9 ± 16.6	%
FEV <sub>1.0</sub> /FVC	80.6 ± 5.4	%
ERV	1063.2 ± 418.2	ml
FRC	2546.4 ± 688.6	ml
RV	1506.3 ± 502.2	ml
PaO <sub>2</sub>	81.6 ± 10.8	mmHg
PaCO <sub>2</sub>	44.7 ± 5.5	mmHg

**Table 2.**

Comparison between hypercapnic and normocapnic patients

Number	Hypercapnic	Normocapnic	p value
	PaCO <sub>2</sub> ≥ 45mmHg	PaCO <sub>2</sub> < 45mmHg	
	54	72	
Age (year)	45.7 ± 9.9	50.1 ± 11.5	0.026
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	32.0 ± 7.0	28.8 ± 4.0	0.0017
AHI (events/h)	61.6 ± 20.2	54.4 ± 23.2	0.07
Mean SaO <sub>2</sub> (%)	83.0 ± 8.6	88.2 ± 6.9	0.0003
Lowest SaO <sub>2</sub> (%)	61.7 ± 9.2	66.5 ± 9.4	0.0046
%VC (%)	103.5 ± 15.4	112.9 ± 16.3	0.0014
FEV <sub>1.0</sub> /FVC (%)	82.0 ± 5.5	79.6 ± 5.1	0.0636
ERV (ml)	1027.6 ± 415.0	1088.3 ± 421.8	0.4295
FRC (ml)	2456.1 ± 605.5	2611.3 ± 740.3	0.2180
RV (ml)	1462.5 ± 500.2	1539.2 ± 505.1	0.4537
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	73.9 ± 9.2	80.3 ± 9.4	0.0002
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	48.9 ± 5.6	41.5 ± 2.1	< 0.0001

**Table 3.** Correlations between PaCO<sub>2</sub> and other variables in hypercapnic patients

	Regression coefficient	p value
Age	-0.199	0.1502
BMI	0.341	0.0116
AHI	0.064	0.6475
Mean SaO <sub>2</sub>	-0.515	< 0.0001
Lowest SaO <sub>2</sub>	-0.203	0.1415
%VC	-0.409	0.0021
FEV <sub>1.0</sub> %	-0.154	0.2671
ERV	-0.257	0.0660
FRC	-0.201	0.1546
RV	0.007	0.9636
PaO <sub>2</sub>	-0.263	0.0547

**Table 4.** Stepwise multiple regression analysis for PaCO<sub>2</sub> in hypercapnic patients

	Regression coefficient	Partial r <sup>2</sup>	F value
Mean SaO <sub>2</sub>	-0.309	0.2770	18.333
%VC	-0.146	0.1454	12.003
Constant	90.090		
Multiple R = 0.655			
R squared = 0.429			
p < 0.0001			

**Table 5.** Stepwise multiple regression analysis for PaCO<sub>2</sub> in normocapnic patients

	Regression coefficient	Partial r <sup>2</sup>	F value
Mean SaO <sub>2</sub>	-0.139	0.1122	9.865
BMI	-0.174	0.0225	5.300
Constant	58.808		
Multiple R = 0.362			
R squared = 0.131			
p = 0.0090			

**Table 6.** Comparisons between obese and non-obese patients

	<b>Obese BMI ≥ 30</b>	<b>Non-obese BMI &lt; 30</b>	<b>p value</b>
<b>Number</b>	<b>57</b>	<b>69</b>	
<b>Age (year)</b>	<b>44.3±10.0</b>	<b>51.3±10.9</b>	<b>0.0003</b>
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>34.9±5.1</b>	<b>26.3±2.3</b>	<b>&lt; 0.0001</b>
<b>AHI (events/h)</b>	<b>64.2±19.1</b>	<b>52.0±22.9</b>	<b>0.0019</b>
<b>Mean SaO<sub>2</sub> (%)</b>	<b>80.0±7.7</b>	<b>90.3±5.3</b>	<b>&lt; 0.0001</b>
<b>Lowest SaO<sub>2</sub> (%)</b>	<b>61.0±8.3</b>	<b>67.2±9.6</b>	<b>0.0003</b>
<b>%VC (%)</b>	<b>104.4±15.6</b>	<b>112.5±16.5</b>	<b>0.0006</b>
<b>FEV1.0/FVC (%)</b>	<b>81.8±5.8</b>	<b>79.6±4.9</b>	<b>0.0245</b>
<b>ERV (ml)</b>	<b>908.5±408.9</b>	<b>1187.3±385.5</b>	<b>0.0002</b>
<b>FRC (ml)</b>	<b>2330.8±612.3</b>	<b>2713.9±701.5</b>	<b>0.0019</b>
<b>RV (ml)</b>	<b>1456.0±474.7</b>	<b>1547.5±524.2</b>	<b>0.3686</b>
<b>PaO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	<b>73.8±8.7</b>	<b>80.5±9.7</b>	<b>&lt; 0.0001</b>
<b>PaCO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	<b>46.2±6.9</b>	<b>43.5±3.4</b>	<b>0.0062</b>

## 考 案

本研究において、AHI >20でnasal CPAP治療の適応と考えられた重症OSAS患者では、42%に高炭酸ガス血症が認められた。これまでの、OSAS患者と高炭酸ガス血症を検討した報告では、14~57%<sup>3) 4) 6) 8) 10)</sup>と頻度に大きな違いがある。これまでの検討は、対象例数が比較的少なく、唯一、Leechら<sup>9)</sup>が、111例の多数例での検討を行い、41例(36%)に高炭酸ガス血症が認められたと報告している。しかし、この対象例には、女性とCOPD患者がかなり含まれており、これらが血液ガス所見に影響を与えている可能性がある。性<sup>10) 11)</sup>と慢性の気道閉塞<sup>12) 13)</sup>が、呼吸中枢の炭酸ガス反応性に影響を及ぼすのは明らかにされているため、OSASと高炭酸ガス血症との関連を検討するためには、これらの影響を取り除く必要がある。特に、OSAS患者の気道閉塞については、高炭酸ガス血症をもたらす最大の要因であるとする報告もある<sup>9)</sup>。そこで、本研究では、男性例に限り、かつ気道閉塞のない症例で検討した。その結果、高炭酸ガス血症群(H群)と正常群(N群)の間には、年齢、BMI、Mean SaO<sub>2</sub>、Lowest SaO<sub>2</sub>、%VC、PaO<sub>2</sub>に有意差を認め、H群において、PaCO<sub>2</sub>は、BMI、Mean SaO<sub>2</sub>、%VCと有意に相関した。これらの指標のうち、独立してPaCO<sub>2</sub>に關する要因を決定するために重回帰分析を行うと、Mean SaO<sub>2</sub>と%VCが有意な因子として選択され、この2因子でPaCO<sub>2</sub>全体の43%が説明可能であった。一方、N群において同様の検討を行うと、Mean SaO<sub>2</sub>とBMIが独立因子とし

**Table 7.** Stepwise multiple regression analysis for PaCO<sub>2</sub> in obese patients

	<b>Regression coefficient</b>	<b>Partial r<sup>2</sup></b>	<b>F value</b>
<b>Mean SaO<sub>2</sub></b>	<b>-0.298</b>	<b>0.1728</b>	<b>7.314</b>
<b>%VC</b>	<b>-0.121</b>	<b>0.1036</b>	<b>5.624</b>
<b>PaO<sub>2</sub></b>	<b>-0.233</b>	<b>0.1242</b>	<b>5.551</b>
<b>Constant</b>	<b>100.2</b>		
<b>Multiple R = 0.639</b>			
<b>R squared = 0.408</b>			
<b>p &lt; 0.0001</b>			

て選択されたが、この2因子で説明可能であったのは全体のわずか13%であった。これらの結果は、高炭酸ガス血症の発現にMean SaO<sub>2</sub>が最も大きな役割を果たしていると考えられ、それに拘束性の換気障害が加わるとさらに発現が助長されることを示唆している。これまでの検討では、日中の高炭酸ガス血症の発現に關与する因子として、閉塞性障害<sup>9)</sup>、肥満<sup>3) 9)</sup>、性<sup>9) 10)</sup>、OSASの重症度<sup>4)</sup>、換気応答の障害<sup>2) 8) 9)</sup>、アルコール摂取<sup>7)</sup>などがあげられている。しかし、OSASが対象でありながら、その重症度の關与についてはあまり言及されていない。本研究では、閉塞性障害のない言わば純粋なOSAS患者だけを対象とした。その結果、OSASの重症度の1指標であるMean SaO<sub>2</sub>が高炭酸ガス血症の主要因子であることが認められ、睡眠時の低酸素血症が日中覚醒時のガス交換にも大きな影響を及ぼす可能性が示唆された。

肥満は、これまでの研究でも、高炭酸ガス血症の危険因子として特定されている<sup>3) 9)</sup>。本研究においても、BMIは、H群でPaCO<sub>2</sub>と単独で有意な相関を示したが、重回帰分析では、その關与が否定され、かわりに%VCが關連因子として特定された。この群において、BMIは%VCと有意に相関し、%VCもまたPaCO<sub>2</sub>と相関することから、BMIがPaCO<sub>2</sub>に及ぼす影響は、%VCにより代表されていると考えられた。肥満の肺機能上の異常としては、拘束性換気障害が最も現れ易く、肥満による拘束性換気障害は、本研究においても高炭酸ガス血症の危険因子と考えられた。肥満群における検討でも、重回帰分析で、Mean SaO<sub>2</sub>、%VC、PaO<sub>2</sub>の3つが独立した危険因子として特定

され、この3者で全体の41%が説明できたのに対し、非肥満群では、Mean SaO<sub>2</sub>のみが有意に相関したが、全体の11%しか説明できなかった。以上の結果より、Mean SaO<sub>2</sub>、%VCは、肥満群においても、日中の高炭酸ガス血症の発現に重要な役割を果たしていると考えられ、OHSの発現に睡眠時のdesaturationの程度と拘束性換気障害の存在が重要であると思われた。

本研究では、炭酸ガス換気応答が測定されていないため、高炭酸ガス血症の発現に及ぼす呼吸調節系の関与については言及できない。これまでの研究では、呼吸調節系の関与について、必ずしも一定の見解が得られているわけではないが、その重要性は疑いのないところである。しかし、呼吸調節の検査を全例に施行することは実際の临床上困難なことが多く、特に、本研究のように100例をこえる検討では容易ではない。本研究で、Mean SaO<sub>2</sub>と%VCで説明できない部分が、換気応答の障害である可能性は充分考えられる。

我々と同様に、比較的多数(111例)のOSAS症例で高炭酸ガス血症の危険因子を検討したLeechら<sup>4)</sup>の研究では、日中の低酸素血症、性、睡眠時のdesaturation、拘束性換気障害、閉塞性換気障害、AHIが、いずれも高炭酸ガス血症の危険因子となりうると報告している。我々の成績も結果的に彼等の結果と同様であったが、彼等の対象には女性やCOPD患者が含まれているため、日中の高炭酸ガス血症がこれらの影響をうけ、そのため多くの因子が関連した可能性がある。一方、我々の対象例は、全て男性のOSASであり、いわばより純粋にOSASと高炭酸ガス血症との関連をみていると考えられる。本研究において、日中の高炭酸ガス血症をもたらす因子として、睡眠中のdesaturationと拘束性の換気障害が重要な役割を果たしていることが明らかとなったが、この両因子がなぜ日中の高炭酸ガス血症をもたらすのかは明らかではない。このメカニズムについては、換気応答を含めたさらなる検討が必要と考えられる。

## 参考文献

- 1) Krachman S. Hypoventilation syndrome. Clin Chest Med 1998; 19: 139-155
- 2) Zwillich CW, et al. Decreased hypoxic ventilatory drive in the obesity-hypoventilation syndrome. Am J Med 1975; 59: 343-348
- 3) Jones JB et al. Oxyhemoglobin saturation during sleep in subjects with and without obesity-hypoventilation syndrome. Chest 1985; 88: 9-15
- 4) Leech JA, Onal E, Baer P et al. Determinants of hypercapnia in occlusive sleep apnea syndrome. Chest 1987;92:807-813
- 5) Sin DD, Jones RL, Man GC. Hypercapnic ventilatory response in patients with without obstructive sleep apnea. Chest 2000;117:454-459
- 6) Bradley TD, Rutherford R, Lue F et al. Role of diffuse airway obstruction in the hypercapnia of obstructive sleep apnea. Am Rev Respir Dis 1986;134:920-924
- 7) Chan SC, Grunstein PR, Bye PTP et al. Obstructive sleep apnea with severe chronic airflow limitation. Am Rev Respir Dis 1989;140:1274-1278
- 8) Garay SM, Rapoport D, Sorkin B et al. Regulation of ventilation in the obstructive sleep apnea syndrome. Am Rev Respir Dis 1981;124:451-457
- 9) Javaheri S, Colangelo G, Lacy W et al. Chronic hypercapnia in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. Sleep 1994;17:416-423
- 10) Kunitomo F, Kimura H, Tatsumi K et al. Sex differences in awake ventilation drive and abnormal breathing during sleep in eucapnic obesity. Chest 1988;93:968-976
- 11) Leech JA, Onal E, Dulberg C et al. A comparison of men and women with occlusive sleep apnea syndrome. Chest 1988;94:983-988
- 12) Altose MD, McCauley WC, Kelsen SG et al. Effects of hypercapnia and inspiratory flow-resistive loading on respiratory activity in chronic airway obstruction. J Clin Invest 1977;59:500-507
- 13) Oliven A, Kelsen SG, Deal EC et al. Mechanisms underlying CO<sub>2</sub> retention during flow-resistive loading in patients with chronic obstructive pulmonary disease. J Clin Invest 1983;71:1442-1449



# 慢性閉塞性肺疾患における高炭酸ガス血症のメカニズム : 化学調節系の役割

岡部 慎一 Ye Tun 飛田 渉\* 菊池 喜博  
小川 浩正 田畑 雅央 安達 哲也 服部 俊夫  
白土 邦男\*\*

## はじめに

慢性閉塞性肺疾患において高炭酸ガス血症は予後不良因子の一つである<sup>1) 2) 3) 4)</sup>。高炭酸ガス血症の原因として気流閉塞、低換気、肺の過膨張、ガス交換障害、呼吸筋力の低下、中枢性呼吸出力の低下、炭酸ガス換気応答の低下などが考えられているが、各々の果たす役割については不明の点が多い<sup>5) 6)</sup>。今回、慢性閉塞性肺疾患における高炭酸ガス血症の発症機序を明らかにするために、安定期にある慢性閉塞性肺疾患症例を対象に呼吸中枢の感受性試験を含む肺機能検査所見と動脈血炭酸ガス分圧との関連を検討した。

## 対象と方法

1993年から1999年まで東北大学第一内科で精密肺機能検査を施行した慢性閉塞性肺疾患症例のうち、1)一秒率が70%以下、2)症状が3週間以上安定、3)気管支拡張剤などの必要十分な治療を受けている症例を対象とした。慢性閉塞性肺疾患の定義は米国胸部疾患学会の定義に従った。拘束性障害をきたす肺疾患の合併、神経筋疾患、悪性腫瘍、明らかな気管支喘息、胸部術後の症例は除外した。上記基準を324例が満たしていたが、64例は以下の肺機能検査の一部が施行できていないため除外した。

血液ガスの採血と肺機能検査は坐位で午前10時から12時の間に施行した。酸素吸入症例では酸素を止めて30分以上安静にした後、動脈血の採血を行なった。スパイロメトリーは12L ローリングシールスパイロメーターで測定した。肺気量分画はガス希釈法とボディプレチスモグラフィ法の両方で測定し、検査値の信頼性を確認した

が、今回の解析ではボディプレチスモグラフィ法の結果のみを用いた。肺拡散能は一回換気法で求めた。スパイロメトリー、肺気量分画、肺拡散能は予測値に対するパーセントで表示した<sup>12)</sup>。最大換気量は12秒間の最大換気を施行し求めた。 $\Delta N_2$ は一回呼吸法で求めた。安静時分時換気量はマウスピースを介した口気流をニューモタコグラフで測定し求めた。静肺コンプライアンスはバルーンカテーテルを中部食道に挿入して圧を測定し、呼吸流量をボディプレチスモグラフィ法で求めて、圧量曲線から計測した。気道抵抗はボディプレチスモグラフィ法で求めた。呼吸筋力は最大呼気位と最大吸気位でそれぞれ最大吸気、最大呼気努力をした時の口腔内圧から求めた。炭酸ガス産生量と生理学的死腔は安静時の呼気ガスをバックに採取して測定した。炭酸ガス換気応答は Read の方法で測定した<sup>13)</sup>。肺活量+1Lの7%炭酸ガス、93%酸素を再呼吸し、呼気終末炭酸ガス濃度が9%になるまで測定した。分時換気量と口腔閉鎖内圧 ( $P_{0.1}$ ) は呼気終末炭酸ガス濃度に対してプロットし回帰直線の傾きで評価した。

全ての結果は平均±SDで表示した。正常炭酸ガス血症群 ( $\text{PaCO}_2 < 45 \text{ mmHg}$ ) と高炭酸ガス血症群の群間の比較を t-test により行なった。全ての対象症例を一つの群として安静時の  $\text{PaCO}_2$  と年齢、肥満度、スパイロメトリー、肺気量分画、肺拡散能、呼吸筋力、炭酸ガス換気応答の指標との相関係数を求めた。さらに、安静時の  $\text{PaCO}_2$  を予測するために上記因子を説明変数、安静時の  $\text{PaCO}_2$  を目的変数として変量増加法による重回帰分析を行なった。全ての統計結果で  $p < 0.05$  を有意とした。

## 結果

260例の慢性閉塞性肺疾患 (男性235例、女性25例) が対象となった。平均年齢66.7才 (42才から84才) で、92%が現または元喫煙者であった。高炭酸ガス血症を呈したのは82例、31.5%であった。正常炭酸ガス血症群と高

東北大学大学院内科病態学

\* 「呼吸不全」調査研究班 分担研究者

\*\* 「呼吸不全」調査研究班 研究協力者

炭酸ガス血症群間では年齢、肥満度、呼吸困難度、喫煙歴に有意差は見られなかった。高炭酸ガス血症群ではPaO<sub>2</sub>が67.4 ± 10.6mmHg と正常炭酸ガス血症群の74.3 ± 9.9 mmHgに比べて有意に低下していた。高炭酸ガス血症群では肺活量、一秒量が有意に少なく、残気量が有意に増加していた（肺活量：71.9 ± 18.4vs91.2 ± 18.3%；一秒量：35.0 ± 12.3vs48.4 ± 19.7%；残気量：239.9 ± 58.4vs210.5 ± 57.8%）。肺拡散能は高炭酸ガス血症群で有意に低下していた（41.1 ± 19.4vs47.7 ± 23.3%）。静肺コンプライアンスは高炭酸ガス血症群で0.35 ± 0.15 l/cmH<sub>2</sub>Oと正常炭酸ガス血症群の0.43 ± 0.21 l/cmH<sub>2</sub>Oに比べて有意に低かった。気道抵抗は高炭酸ガス血症群で有意に上昇していた（5.4 ± 2.1vs4.1 ± 1.7cmH<sub>2</sub>O/l/sec）。安静時分時換気量、一回換気量は高炭酸ガス血症群で有意に低下していた（安静時分時換気量：9.5 ± 2.1vs11.4 ± 3.0l/min；一回換気量：0.59 ± 0.18vs0.73 ± 0.23l）。呼吸筋力では吸気筋力、呼気筋力ともに高炭酸ガス血症群で有意に低下していた（吸気筋力：55.1 ± 19.3vs64.4 ± 15.1cmH<sub>2</sub>O；呼気筋力：73.6 ± 22.7vs82.8 ± 26.8cmH<sub>2</sub>O）。生理学的死腔は高炭酸ガス血症群で有意に上昇していた（VD/VT：0.58 ± 0.08vs0.49 ± 0.08）。炭酸ガス産生量には有意差が見られなかった。炭酸ガス応答は換気応答、口腔閉鎖内圧応答ともに高炭酸ガス血症群で有意に低下していた（ $\Delta V_E / \Delta P_{i,CO_2}$ ：0.41 ± 0.31vs0.89 ± 0.59l/min/mmHg； $\Delta P_{o,i} / \Delta P_{i,CO_2}$ ：0.31 ± 0.25vs0.47 ± 0.28cmH<sub>2</sub>O/mmHg）。

対象症例260例で安静時のPaCO<sub>2</sub>と年齢、肥満度、スパイロメトリー、肺気量分画、肺拡散能、呼吸筋力、炭酸ガス応答の指標との相関係数を求めた。年齢、肥満度との間には有意な相関関係は得られなかった。肺機能所見で安静時の PaCO<sub>2</sub> と有意な関係が得られた指標は、PaO<sub>2</sub>、生理学的死腔、肺活量、一秒量、残気量、肺拡散能、静肺コンプライアンス、気道抵抗、安静時分時換気量、安静時一回換気量、吸気筋力、呼気筋力、炭酸ガス換気応答、炭酸ガス口腔閉鎖内圧応答であった。

安静時の PaCO<sub>2</sub>を目的変数とした重回帰分析の結果では、PaCO<sub>2</sub>以外の全ての因子を説明変数とした場合、生理学的死腔、炭酸ガス換気応答、炭酸ガス産出量、一回換気量、気道抵抗が有意となり寄与率は0.60となった。また、同様の検討を炭酸ガス換気応答の指標を除いて行なった場合には生理学的死腔、炭酸ガス産出量、気道抵抗、一回換気量が有意となり寄与率は0.53となった。

## 考案・結論

本研究では安定期にある慢性閉塞性肺疾患260症例において、炭酸ガス蓄積に関与する因子を検討した。重回帰

分析の結果、生理学的死腔、炭酸ガス換気応答、炭酸ガス産出量、安静時一回換気量、気道抵抗が炭酸ガス蓄積に有意に寄与しており、これらの指標で炭酸ガスレベルの60%を説明しようと推測された。

本研究では慢性閉塞性肺疾患260症例のうち、31.5%が高炭酸ガス血症を示した。この比率は従来の報告と同様である<sup>9)</sup>。一般的に血中の炭酸ガス上昇は、呼吸刺激作用を有する。呼吸が炭酸ガスを低下させるに十分なほど増大すれば高炭酸ガス血症は解消されるが、その増大が不十分であれば持続的な高炭酸ガス血症となる。炭酸ガスを正常化させるのに十分なだけ呼吸を増大させるためには肺のメカニクス、ガス交換機能、呼吸調節機構が適切に働く必要がある。本研究では慢性閉塞性肺疾患において肺のメカニクス、ガス交換機能、呼吸調節機構のうちいずれの因子がより障害されているかを検討の目的とした。血中の炭酸ガスレベルは生体での炭酸ガス産生量と肺胞換気量のバランスによって決定される。生理学的死腔の増大は分時換気量と肺胞換気量の差異の増大であり、肺胞換気量が増大できない大きな理由である。本研究でも生理学的死腔の増大は血中炭酸ガス上昇に最も大きく関連する因子であった。

炭酸ガス産生量は、重回帰分析の結果で炭酸ガス蓄積に有意に寄与していると推測された。正常炭酸ガス血症群と高炭酸ガス血症群の2群間の比較では炭酸ガス産生量は有意差がなかったが、重回帰分析では有意な寄与因子となった。この事から炭酸ガス産出量は肺のメカニクス、ガス交換、呼吸調節機構などの諸因子の影響を除外した時に血中炭酸ガス濃度と有意な相関関係になると思われた。

炭酸ガス換気応答が慢性閉塞性肺疾患での炭酸ガス蓄積に果たす役割については従来から一定の見解は得られていなかった。一部の報告では炭酸ガス換気応答の低値が炭酸ガス蓄積の原因と結論している<sup>14)</sup>。しかし、血中炭酸ガス濃度が高値を示す慢性閉塞性肺疾患の血縁者と血中炭酸ガス濃度が正常な慢性閉塞性肺疾患の血縁者では炭酸ガス換気応答には差異は見られないとする報告もなされている<sup>15)</sup>。また、エラストーゼによる肺気腫モデルでは血中炭酸ガス濃度と炭酸ガス換気応答との間には相関関係が見られなかった<sup>16)</sup>。これらの結果は炭酸ガス換気応答の低値が炭酸ガス蓄積の直接の原因ではない事を示唆している。この事は呼吸調節系が慢性閉塞性肺疾患での炭酸ガス蓄積にまったく関与していない事を示しているわけではない<sup>17)</sup>。今回の研究でも炭酸ガス換気応答の傾きは炭酸ガス蓄積の寄与因子の一つであった。しかし、炭酸ガス換気応答の傾きは、肺のメカニクスの影

響を受ける因子であり、生理学的死腔、炭酸ガス産出量、気道抵抗、一回換気量だけでも炭酸ガス蓄積の53%を説明しうる事から呼吸調節系の関与はあまり大きくない事が示唆される。

呼吸筋力は慢性閉塞性肺疾患での炭酸ガス蓄積に強く関与していると報告されている<sup>9,10)</sup>。我々の検討でも正常炭酸ガス血症群と高炭酸ガス血症群の2群間の比較では高炭酸ガス血症群で呼吸筋力は低下していた。しかし、重回帰分析では呼吸筋力は有意な説明変数とはならなかった。この事から肺のメカニクスや生理学的死腔の増大の方が呼吸筋力の低下より炭酸ガス蓄積に重要であると思われた。最近、慢性閉塞性肺疾患で正常炭酸ガス血症群と高炭酸ガス血症群での呼吸筋力には有意差がないとの報告もなされている<sup>11)</sup>。

本研究から慢性閉塞性肺疾患において肺のメカニクスやガス交換の障害が呼吸調節機構よりも炭酸ガス蓄積に重要である事が示唆された。従って慢性閉塞性肺疾患の炭酸ガス蓄積の治療にとっては、気道の閉塞や肺のメカニクスの改善がより重要であると思われた。

## 参考文献

- 1) American Thoracic Society: Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: S77-120.
- 2) Costello R, Deegan P, Fitzpatrick M, et al: Reversible hypercapnia in chronic obstructive pulmonary disease: a distinct pattern of respiratory failure with a favorable prognosis. *Am J Med* 1997; 103: 239-44.
- 3) Gray-Donald K, Gibbons L, et al: Nutritional status and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 961-6.
- 4) Kessler R, Faller M, Fourgaut G, et al: Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 158-64.
- 5) Begin P, Grassino A: Inspiratory muscle dysfunction and chronic hypercapnia in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 905-12.
- 6) Skatrud JB, Dempsey JA, Bhansali P, et al: Determinants of chronic carbon dioxide retention and its correction in humans. *J Clin Invest* 1980; 65: 813-21.
- 7) West JB: Causes of carbon dioxide retention in lung disease. *N Engl J Med* 1971; 284: 1232-6.
- 8) Haluszka J, Chartrand DA, Grassino AE, et al: Intrinsic PEEP and arterial PCO<sub>2</sub> in stable patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 1194-7.
- 9) Scano G, Spinelli A, Duranti R, et al: Carbon dioxide responsiveness in COPD patients with and without chronic hypercapnia. *Eur Respir J* 1995; 8: 78-85.
- 10) Altose MD, McCauley WC, Kelsen SG, et al: Effects of hypercapnia and inspiratory flow-resistive loading on respiratory activity in chronic airway obstruction. *J Clin Invest* 1977; 59: 500-7.
- 11) Sorli J, Grassino A, Lorange G, et al: Control of breathing in patients with chronic obstructive lung disease. *Clin Sci Mol Med* 1978; 54: 295-304.
- 12) Cotes JE: Lung function: assessment and application in medicine. 5th ed, Oxford: Blackwell Scientific publication, 1973: 491-513.
- 13) Read DJC: A clinical method for assessing the ventilatory response to carbon dioxide. *Australas Ann Med* 1967; 16: 20-32.
- 14) Mountain R, Zwillich C, Weil J: Hypoventilation in obstructive lung disease: the role of familial factors. *N Engl J Med* 1978; 298: 521-5.
- 15) Fleetham JA, Arnup ME, Anthonisen NR: Familial aspects of ventilatory control in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129: 3-7.
- 16) Javaheri S, Lucey EC, Snider GL: Premorbid ventilatory response to hypercapnia is not related to resting arterial carbon dioxide tension in hamsters with elastase-induced emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 1055-9.
- 17) van Klaveren RJ, Demedts M: Determinants of hypercapnic and hypoxic response in normal man. *Respir Physiol* 1998; 113: 157-65.
- 18) Montes de Oca M, Celli BR: Respiratory muscle recruitment and exercise performance in eucapnic and hypercapnic severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 880-5.

# 閉塞性睡眠時無呼吸症候群患者の可溶性接着分子に 対する経鼻持続気道陽圧の効果

陳 和夫<sup>1)</sup> 中村 敬哉<sup>2)</sup> 清水 孝一<sup>2)</sup> 三嶋 理晃<sup>1)\*</sup>  
中村 孝志<sup>1)</sup> 宮坂 昌之<sup>3)</sup> 大井 元晴<sup>4)</sup>

## はじめに

接着分子は動脈硬化の発症、進展に重要な役割を担っている<sup>1)</sup>。可溶性接着分子 (soluble cell adhesion molecules: sCAMs) は血管内皮の接着分子活動の目安にもなり<sup>2)</sup>、soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) 濃度は心筋梗塞発症の独立因子との報告がみられる<sup>3)</sup>。閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (obstructive sleep apnea syndrome: OSAS) 患者7名の少数例の検討では、sCAMsは健康人に比し有意に高いとの報告がみられるが<sup>4)</sup>、経鼻持続気道陽圧 (nasal continuous positive airway pressure:nCPAP) の治療効果を調べた報告はみられない。本研究では、OSAS 多数例での血清sICAM-1, soluble E-selectin (sE-selectin), soluble intercellular adhesion molecule-1(sVCAM-1) 濃度の測定とnCPAPの治療効果につき検討した。

## 対象と方法

対象は23名の OSAS 患者で平均年齢 $51 \pm 11$ 才 (平均 $\pm$ SD) であった (表1)。5名の患者に高血圧があり、3名が降圧剤を服薬していた。コレステロール降下剤を4名が服用していた。いずれの薬剤も本研究の数カ月前より内服されており、本研究中の薬剤の変更はなかった。全員の空腹時血糖は正常であったが、8名が耐糖能異常を示した。耐糖能異常に対する服薬は行われていなかった。nCPAP治療前のポリソムノグラフィー直後の午前8時30分に血液を採取した。nCPAP 治療前のポリソムノグラフィーが施行された1週間後にnCPAP治療のポリソムノグラフィーが施行された。nCPAP 治療 3 ~ 4 日 (n =

19)、1カ月後、6カ月後 (n = 11) にも血液を採取し、sCAMs濃度を測定した。健康成人男子14名のsCAMs濃度を基準値とした。

OSAS 患者に対しては治療前と治療1カ月後に Epworth sleepiness scale<sup>5)</sup> を施行し、日中の眠気についても検討した。

## 結 果

OSAS 患者は健康人に比し有意に高いsCAMs濃度を示していた (表1、図1-3)。nCPAP治療3~4日間によりsE-selectin (n = 19) のみが有意な低下を示した ( $91 \pm 45$ ng/ml より  $69 \pm 28$ ng/ml,  $p = 0.002$ )。約1カ月のnCPAP使用により、sICAM-1がsE-selectinとともに有意に低下した (図1, 2)。6カ月のnCPAP治療によってもsVCAM-1は有意な変化を示さなかった (図3)。治療前のsICAM-1濃度は無呼吸低呼吸指数 (apnea and hypopnea index:AHI) と有意な正の相関を示した ( $r = 0.43$ ,  $p = 0.04$ )。ポリソムノグラフィーにて測定したAHI以外の諸種パラメーターはsCAMs濃度と有意な相関を示さなかった。治療1カ月後のsICAM-1の改善の程度とEpworth sleepiness scaleの改善の程度も正の相関を示した ( $r = 0.48$ ,  $p = 0.03$ )。

## 考 案

本研究によりOSAS患者が有意に高い血清sCAMs濃度を示すことが再確認され、sICAM-1、sE-selectinはnCPAP治療により有意に低下するが、sVCAM-1は6カ月の治療でも有意の変化を示さないことが明らかになった。

E-selectinは動脈硬化の最も初期の段階に関与し<sup>2)</sup>、ICAM-1は動脈硬化の進展、活動度の指標<sup>2)</sup>ともされている。VCAM-1は動脈硬化の程度をあらわす指標ともされている<sup>6)</sup>。アシドーシスを伴った低酸素は血管内皮にICAM-1を誘導するとの報告がみられるが<sup>7)</sup>、本研究ではsICAM-1低下の程度と酸素飽和度の低下の程度とは有意な相関がみられなかった。治療前のsICAM-1の値とAHI

1) 京都大学医学部附属病院理学療法部

2) 京都大学大学院呼吸器病態学 (呼吸器内科)

3) 大阪大学大学院医学系研究科附属バイオメディカル研究センター臓器制御部

4) 大阪回生病院内科

\* 「呼吸不全」調査研究班 分担研究者

表 1 Effects of Nasal Continuous Positive Airway Pressure in 23 Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome\*

Variables	Before CPAP	After 1 Month of Nasal CPAP	P Value
	Mean ± SD		
Apnea-hypopnea index	52 ± 16	2.1 ± 1.8*	<0.0001
Lowest nocturnal arterial O <sub>2</sub> saturation (%)	62 ± 13	87 ± 6*	<0.0001
Arterial O <sub>2</sub> saturation <90% (% time)	31 ± 16	0.6 ± 1.0*	<0.0001
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	29 ± 5	29 ± 4	0.03
Total cholesterol (mg/dL)	197 ± 33	198 ± 33	0.96
HDL cholesterol (mg/dL)	37 ± 7	50 ± 14	<0.0001
LDL cholesterol (mg/dL)	131 ± 29	121 ± 28	0.03
Triglyceride (mg/dL)	141 ± 47	132 ± 53	0.29
C-reactive protein (mg/dL)	0.2 ± 0.2	0.2 ± 0.2	0.94
Non-rapid eye movement sleep: stage 1 + 2 (%)	92 ± 6	79 ± 11*	<0.0001
Non-rapid eye movement sleep: stage 3 + 4 (%)	0.2 ± 1.1	3.2 ± 3.3*	0.002
Rapid eye movement sleep (%)	7.5 ± 5.9	18 ± 10*	0.0002
Total sleep time (min)	486 ± 99	498 ± 72	0.70
Epworth sleepiness scales	9.6 ± 4.8	2.3 ± 2.0	<0.0001
Soluble intercellular adhesion molecule-1 (ng/mL)	311 ± 116	249 ± 74	0.02
Soluble E-selectin (ng/mL)	89 ± 44	75 ± 34	0.009
Soluble vascular cell adhesion molecule-1 (ng/mL)	761 ± 157	738 ± 228	0.31

\* Results of polysomnography performed on the first night of nasal CPAP therapy. CPAP = continuous positive airway pressure; HDL = high-density lipoprotein; LDL = low-density lipoprotein.

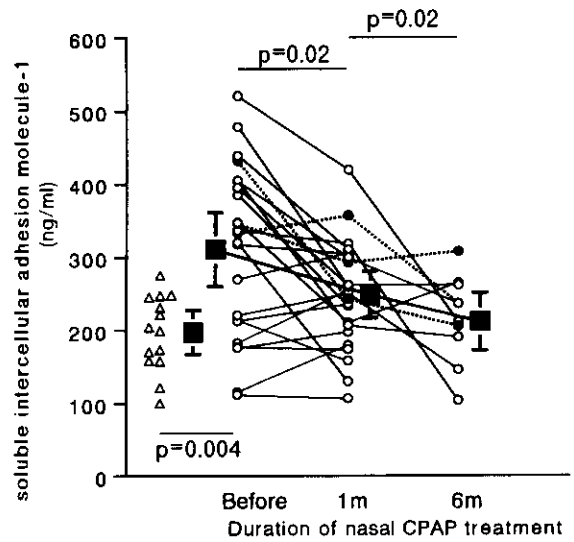


图 1 Volunteer Patients with obstructive sleep apnea Levels of soluble intercellular adhesion molecules-1 in the sera of healthy volunteers (triangles) and patients with obstructive sleep apnea syndrome before (n=23), after 1 month (n=23), and after approximately 6 months (n=11) of nasal continuous positive airway pressure (nCPAP) treatment (circles). The dotted lines represent the 3 patients whose body weight fell >5kg after nCPAP treatment was begun. The barred boxes indicate the mean levels with 95% confidence intervals.

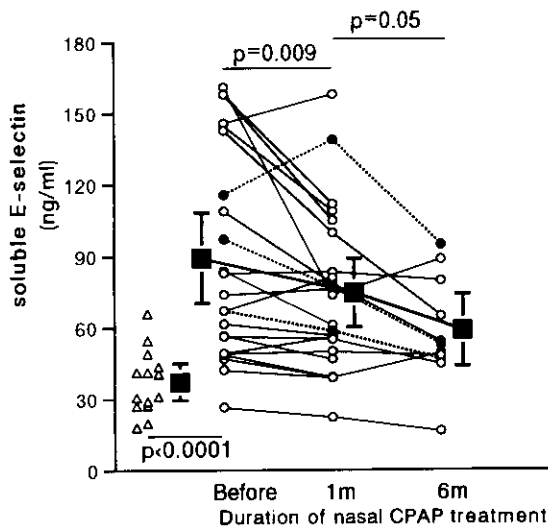


图 2 Volunteer Patients with obstructive sleep apnea Levels of soluble E-selectin in the sera of healthy volunteers (triangles) and patients with obstructive sleep apnea syndrome before (n=23), after 1 month (n=23), and after approximately 6 months (n=11) of nasal continuous positive airway pressure (nCPAP) treatment (circles). The dotted lines represent the 3 patients whose body weight fell >5kg after nCPAP treatment was begun. The barred boxes indicate the mean levels with 95% confidence intervals.

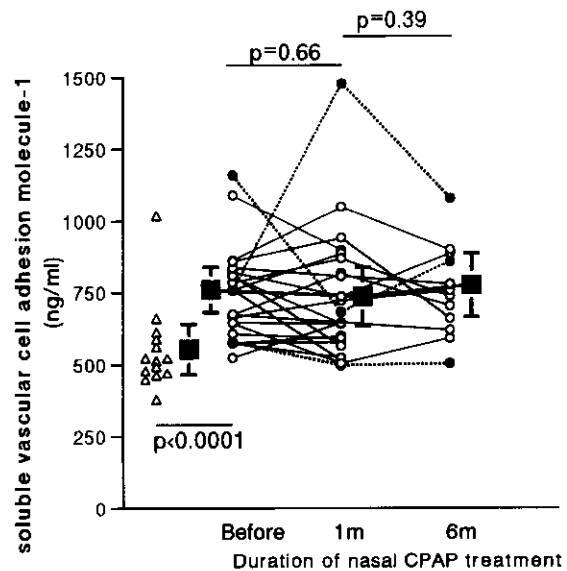


图 3 Volunteer Patients with obstructive sleep apnea Levels of soluble vascular cell adhesion molecule-1 in the sera of healthy volunteers (triangles) and patients with obstructive sleep apnea syndrome before (n=23), after 1 month (n=23), and after approximately 6 months (n=11) of nasal continuous positive airway pressure (nCPAP) treatment (circles). The dotted lines represent the 3 patients whose body weight fell >5kg after nCPAP treatment was begun. The barred boxes indicate the mean levels with 95% confidence intervals.

が相関したことより、低酸素自体より、無呼吸低呼吸により頻回に繰り返される低酸素暴露の方が血管内皮にICAM-1を誘導する可能性が考えられた<sup>9)</sup>。

本研究では、1カ月のnCPAP治療によるsICAM-1の低下の程度が、Epworth sleepiness scaleの改善の程度と正相関を示していた。nCPAP治療は無呼吸低呼吸の改善などにより、日中の眠気 (Epworth sleepiness scale)、精神状態を改善するが<sup>9)</sup>、サイトカイン濃度、ストレス蛋白濃度にも影響を与えるとされている<sup>10)11)</sup>。nCPAP治療後のサイトカイン、ストレス蛋白などの変動が、Epworth sleepiness scaleの改善とsICAM-1濃度改善の正相関を説明する可能性が考えられた。

上昇したsCAMsの治療法としては高脂血症の改善を旨とした低脂肪食が報告されているが<sup>12)</sup>、OSAS患者においてはnCPAP治療により高sCAMsの改善が期待される。

## 結 語

OSASはsCAMs濃度を上昇させ動脈硬化の発症進展に関与している可能性が考えられた。nCPAP治療はOSAS患者の上昇したsCAMsを改善させる。

## References

- 1) Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999;340:115-126.
- 2) Abe Y, El-Masri B, Kimball KT, et al. Soluble cell adhesion molecules in hypertriglyceridemia and potential significance on monocyte adhesion. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998;18:723-731.
- 3) Ridker PM, Hennekens CH, Roitman JB, et al. Plasma concentration of soluble intercellular adhesion molecule 1 and risks of future myocardial infarction in apparently healthy men. *Lancet.* 1998;351:88-92.
- 4) Ohga E, Nagase T, Tomita T, et al. Increased levels of circulating ICAM-1, VCAM-1, and L-selectin in obstructive sleep apnea syndrome. *J Appl Physiol.* 1999; 87:10-14.
- 5) Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: The Epworth Sleepiness Scale. *Sleep.* 1991; 14:540-545.
- 6) Peter K, Nawroth P, Conrads C, et al. Circulating vascular cell adhesion molecule-1 correlates with the extent of human atherosclerosis in contrast to circulating intercellular adhesion molecule-1, E-selectin, P-selectin, and thrombomodulin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997;17:505-512.
- 7) Zund G, Uezono S, Stahl GL, et al. Hypoxia enhances induction of endothelial ICAM-1: role for metabolic acidosis and proteasomes. *Am J Physiol.* 1997;273 (Cell Physiol 42):C1571-1580.
- 8) Cherniack NS. New mechanisms for the cardiovascular effects of sleep apnea. 2000;109:592-594.
- 9) D'Ambrosio C, Bowman T, Mohsenin V. Quality of life in patients with obstructive sleep apnea. Effect of nasal continuous positive airway pressure - a prospective study. *Chest.* 1999;115:123-129.
- 10) Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, et al. Elevation of plasma cytokines in disorders of excessive daytime sleepiness: role of sleep disturbance and obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:1313-1316.
- 11) Noguchi T, Chin K, Ohi M, et al. Heat shock protein 72 level decreases during sleep in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997; 155:1316-1322.
- 12) Hackman A, Abe Y, Insull WJ, et al. Levels of soluble cell adhesion molecules in patients with dyslipidemia. *Circulation.* 1996;93:1334-1338.

# 当院における在宅人工呼吸療法の現状

石原 英樹 木村謙太郎\* 児玉 昌身 長谷川克子  
田村 慶朗 相谷 雅一 川幡 誠一

## はじめに

当院では1984年在宅人工呼吸療法（以下HMV）自験第1例以来<sup>1)</sup> 18年が経過し、71症例の経験を通して本療法の意義を強く認識するに至った。当初の10年間は主に神経筋疾患を中心に、気管切開下の陽圧換気（以下TPPV）を行ってきたが、1995年以後は非侵襲的陽圧換気療法（以下NPPV）の普及とともに<sup>2) 3) 4)</sup>、肺胞低換気型慢性呼吸不全症例に対してNPPVを第1選択としている。

また、急増傾向にあるHMVの実態を把握し、問題点と今後の作業目標<sup>5)</sup>を明らかにする目的で、95年・97年・98年に全国アンケート調査を実施し報告した<sup>2) 3) 4)</sup>。

今回は、当院でのHMVの実態と過去18年間の変遷を全国調査と対比して報告し、HMVの現状と今後の課題について言及する。

## 対象と方法

1984年以降HMVを導入した71例を対象とし、年齢、基礎疾患、換気モード、診療体制、介護の状況、在宅率、生存率などについて調査し、全国調査結果と対比し、今後の課題を検討した。生存率曲線はKaplan-Meier法で、生存率の有意差検定は一般化Wilcoxon法で行った。

## 結果

### 1. 患者背景

開始時年齢はNPPV群で平均61歳、TPPV群で平均57歳、男女比は、NPPV群で男性37対女性19、TPPV群で男性12対女性3であった。

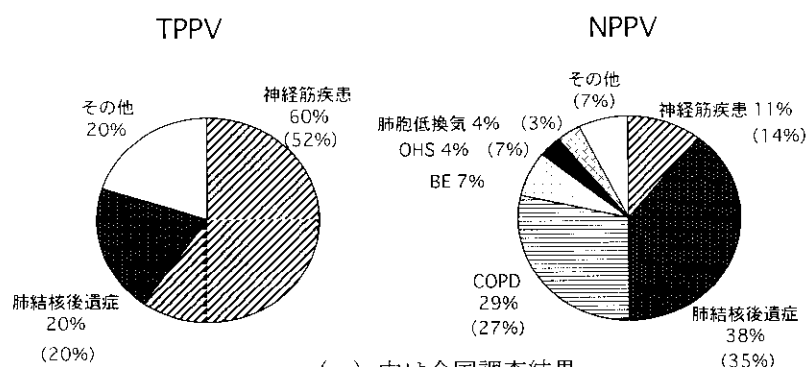
人工呼吸の時間は、NPPV群では、ほとんどの症例が夜間睡眠時を中心に実施しており、平均10時間/日であったが、TPPV群では、ほとんどの症例が24時間/日人工呼吸を必要とした（平均22時間/日）。病態は全例肺胞低換気型慢性呼吸不全であった。

平均介護者数は、NPPV群で1.6人、TPPV群で3.0人であった。TPPV症例の場合、原則的に複数の介護者の確保を条件にしているが、2例で例外があった。

また、NPPV群で56例中10例、TPPV群で15例中5例に死亡例を認めた。

### 2. 換気モード

換気モードの検討は、当院では、NPPV81%、TPPV19%と、全国調査の結果と同様に、NPPV症例数がここ数年増加傾向にある。また、98年の全国調査と比べると、NPPVの割合が高い傾向を示した。



( ) 内は全国調査結果

図1 基礎疾患

大阪府立羽曳野病院呼吸器科

\* 「呼吸不全」調査研究班 分担研究者

### 3. 基礎疾患 (図1)

TPPV群の基礎疾患は、神経筋疾患60%、肺結核後遺症20%、その他20%、NPPV群は、神経筋疾患11%、肺結核後遺症38%、肺気腫29%、気管支拡張症7%、原発性肺胞低換気症候群4%、肥満低換気症候群4%、その他7%であった。これは、全国調査の結果とほぼ同様の傾向を示した。

### 4. 介護状況 (図2)

介護状況では、介護の人手が足りないとの回答は、TPPV群で57%、NPPV群で27%と両群間で差を認め、全国調査の結果とほぼ同様の傾向であった。介護支援の必要度における両群間の差異が明らかになった。特に、TPPV群では人手が足りないとの回答が増加傾向にあり、TPPV群の介護状況に関しては、ほとんど改善がみられない現状が明らかになった。また、患者・介護者の感想では、満足している68%、不安である22%、その他10%であった。97年の全国調査の結果では、入院している方がよいとの回答が少数意見ではあるが5%認められ、在宅の適応について今一度検討する必要がある。

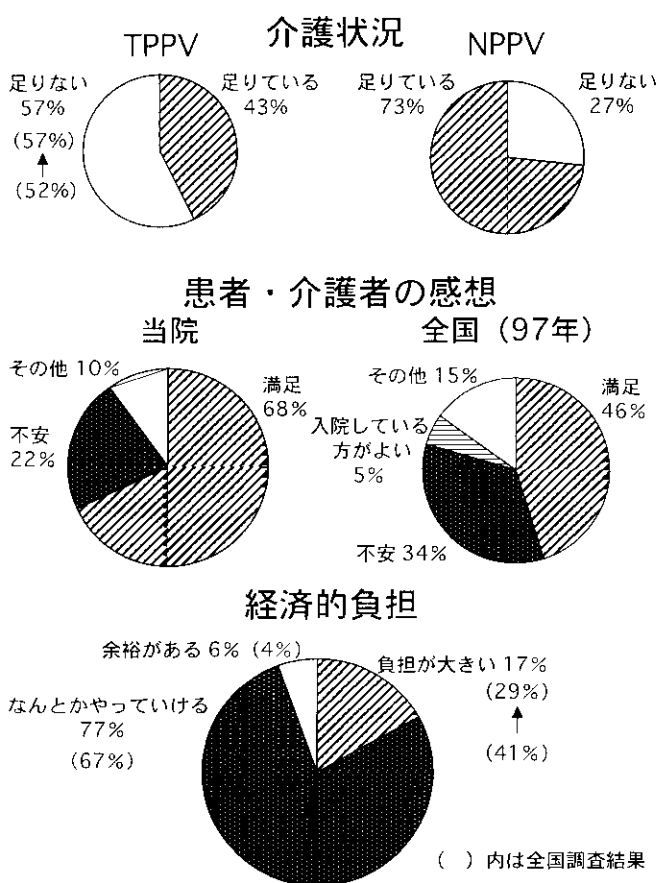


図2

### 5. 経済的負担 (図2)

経済的負担の検討では、負担が大きいとの回答が17%、なんとかやっつけていける77%、余裕がある6%であった。全国調査でも、負担が大きいとの回答は41%から29%へと改善がみられた。この一因は、例えば人工呼吸器のレンタル供給に保険が適用されたことなどがあげられる。

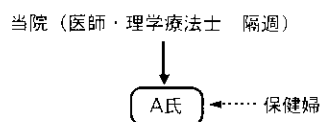
### 6. 診療体制 (図3・4)

当院の場合、TPPV患者の診療体制に関しては、HMVに取り組み始めた1984年当時は、隔週での当院からの医師・理学療法士の往診と不定期での保健婦による訪問指導のみであったが、ここ数年人工呼吸器装着患者に対する状況は改善し、訪問看護体制の確保や自宅近くのかかりつけ医(ホームドクター)の確保が容易となり、例えば平日は必ずいずれかの職種が訪問する体制を確保している。このようにここ数年で療養者を取り巻く環境が改善されつつあることも事実である。

一方、NPPV患者の場合は、ほとんどの患者が外来受診可能であるため、医師の往診は行っていないが、訪問看護体制はできるだけ確保している。

またここ数年、数名の患者に対して、試験的にテレビ

#### 症例A (TPPV) (1984~1992年)



#### 症例B (TPPV) (1993~1995年)

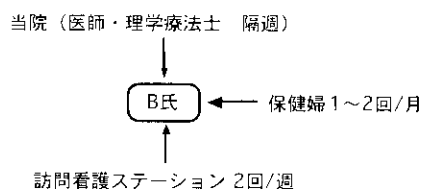
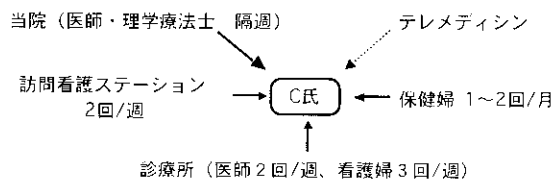


図3 診療体制

#### 症例C (TPPV) (1995年~)



#### 症例D (NPPV)

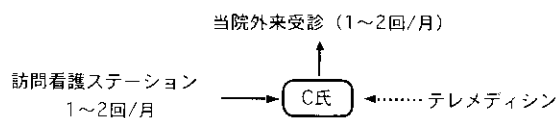


図4 診療体制



電話を使用したテレメディシンを活用し、患者情報の収集・マイナートラブルへの対処を行っている。

### 7. 在宅率

在宅率は、NPPV群で平均92.9% (57~100%)、TPPV群で平均91.9% (37~100) とほぼ同様の傾向を示した。

### 8. 生存予後 (図5・6)

図5に、NPPV群・TPPV群のHMV開始時からのKaplan-Meier法による予後曲線を示す。5年生存率は、NPPV群67.5%、TPPV群74.1%と両群間に有意差は認めなかった。図6に、NPPV開始時からの予後曲線を肺結核後遺症・COPD・神経筋疾患・低換気症候群の疾患別に示す。肺気腫症例の最長例が5年未満のため3年生存率での比較になるが、肺結核後遺症群89.9%、肺気腫群65.8%、神経筋疾患55.6%、低換気症候群50.0%と各群間で差

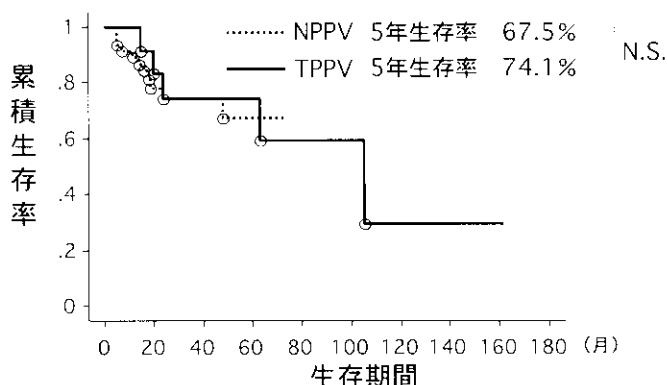


図5 HMV開始時からの生存曲線の比較 (TPPV群/NPPV群)

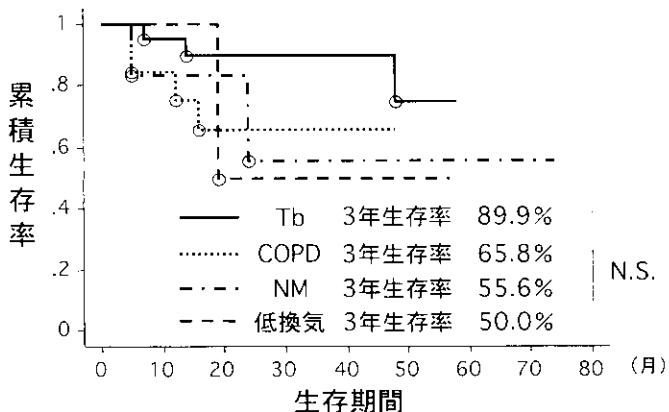


図6 HMV開始時からの生存曲線の比較 (NPPV群疾患別)

異を認めたが、統計学的有意差は認めなかった。

## 考 察

われわれは多数の院内長期人工呼吸ケアの経験<sup>4)</sup>からHMVの必然性を強く意識するようになり、1984年にHMVの第1例を開始した。以後18年間71症例の経験を通して本療法の意義を強く認識するに至った。特にここ数年は、NPPVの普及とともに、症例数が増加傾向にあり、NPPVがHMVの81%を占めるに至っている。この傾向は全国的にも同様であり、98年の全国調査では、NPPVがHMVの64%を占め、TPPVを凌駕していた<sup>9)</sup>。また、それに伴い基礎疾患も、神経筋疾患の割合が減少し、逆に呼吸器疾患の割合が増加傾向にある。

在宅ケア資源(質・量)に関しては、特にTPPV群で不足しており、ここ数年むしろ増悪傾向にある。半数以上の症例で介護力の不足が明らかになっており、早急に改善が望まれる。一方、NPPV症例では、介護の人手が足りないとの回答は27%であった。介護支援の必要度における両群間の差異が明らかになった。しかし、NPPV群でも人工呼吸器の作動時間が長い症例では、介護力の不足が明らかになっている。介護資源のみならず、社会福祉体制のさらなる充実が緊急の整備課題である<sup>7)</sup>。

患者・家族の本療法に対する感想の中に、入院している方がよいとの意見が少数ながらあり、在宅の適応について今一度検討する必要がある。

経済的負担の検討では、負担が大きいとの回答に改善がみられた。この一因は、例えば人工呼吸器のレンタル供給に保険が適用されたことなどがあげられる。

また、2000年4月から開始された介護保険導入後、介護状況・経済的負担がどのように変化しているのかを検討する必要がある。

診療体制に関しては、本療法を開始した当初と比べると、徐々に改善・充実しつつある。特に、95年頃から人工呼吸器装着患者に対する状況は改善し、自宅近くのかかりつけ医(ホームドクター)の確保や訪問看護体制の確保が容易となり、例えば平日は必ずいずれかの職種が訪問する体制を確保している。このようにここ数年で療養者を取り巻く環境が改善されつつあることも事実である。しかし、全国調査の結果では、医師の往診や訪問看護を受けていない症例もあり、診療体制のさらなる充実が望まれる。

今回の検討では、HMV導入後の在宅率はTPPV・NPPV群とも90%台と良好であったが、両群ともに在宅率のかなり悪い症例が認められた。再入院を契機に、在宅に再移行することに不安感を抱き、病状が安定してから余

儀なく長期入院となる症例や家族・住居の事情が変わったため長期再入院を余儀なくされたり、近くに往診可能な施設がないため、定期的に入院を繰り返している症例などがあつた。これらのことからわが国でも、病院と自宅の他に「中間施設」を整備することによって、スムーズな在宅移行を促せる余地があろう。

また、特にTPPV群の場合、台風による一時避難・介護者の休養など病状悪化以外の理由による一時避難的な入院もあり、「中間施設」の意義はここにもある。

生存予後に関しては、TPPV群で5年生存率74.1%、NPPV群で67.5%と従来の報告<sup>9) 10)</sup>とほぼ同様の傾向を示し、生存予後の側面からは肯定的な結果であつた。また、NPPV群各疾患別の生存予後の比較では、神経筋疾患の生存予後が従来の報告よりも悪い傾向を示した<sup>11)</sup>。これは、当院で何らかの換気補助を必要とする神経筋疾患のほとんどがALSであり、長期にわたるNPPVでのフォローが困難であるためと考えられる。今後はさらに、QOL評価・経済効果などについて客観的検証が必要と考える。

## 結 論

過去14年間に経験したHMV71例を検討し、HMVの意義を強く認識した。診療体制に関しては、ここ数年で療養者を取り巻く環境が改善されつつあるが、介護力などの在宅ケア資源（質・量）の不足、「宅」の選択肢としての「中間施設」の必要性など様々な問題も浮き彫りにされた。

生存予後の面からは概ね満足な結果が得られたが、今後はさらに、QOL評価・経済効果などについて客観的検証が必要と考える。HMV症例数、特にNPPV症例数は、全国的にみても急増傾向にあり、今後は、客観的な効果の検証および導入基準についての検討が必要であると思われる。

## 文 献

- 1) 木村謙太郎ほか：在宅人工呼吸（換気）療法の必然性と適応・実施基準私案。厚生省特定疾患呼吸不全調査研究班昭和63年度研究報告書、165、1989。
- 2) 石原英樹，木村謙太郎，渡辺敏，阪井裕一，大村昭人：在宅人工呼吸療法の実態調査。一患者，医師，業者へのアンケート調査のまとめ。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，1995。
- 3) 石原英樹，木村謙太郎，渡辺敏，阪井裕一，大村昭人：本邦の在宅人工呼吸療法の現状と課題（第二報）—1997年調査結果—厚生省特定疾患呼吸不全調査研究班平成9年度研究報告書：136-140，1997。
- 4) 石原英樹，木村謙太郎，大井元晴，橋本修二：在宅人工呼吸療法および非侵襲人工換気療法の現状—平成10年度全国アンケート調査報告—厚生省特定疾患呼吸不全調査研究班，平成10年度研究報告書，1998。
- 5) 木村謙太郎：日本における在宅人工呼吸療法—意義・現状と作業目標。日本呼吸管理学会誌6(3)、187、1997。
- 6) 川幡誠一，仁井昌彦，高光重，荒木良彦，木村謙太郎：運動ニューロン疾患8例の長期人工呼吸管理経験。ICUとCCU，9：279，1985。
- 7) Pierson, D. J.: Controversies in home respiratory care ; conference summary: Resp. Care, 39:294, 1994.
- 8) Plummer, A. L., O' Donohue, W. J. Jr. & Co Chhairmen, T.L.P.: Consensus conference on problems in home mechanical ventilation. Am. Rev. Resp. Dis., 140:555, 1989.
- 9) Leger P, et al: Nasal inermittent positive pressure ventilation : long-term follow-up in patients with severe chronic respiratory insufficiency. Chest., 105:100, 1994.
- 10) Simonds AK, Elliott MW.: Outcome of domiciliary nasal inermittent positive pressure ventilation in restrictive and obstructive disorders. Thorax 50:604, 1995.
- 11) 坪井知正：非侵襲的陽圧人工呼吸（NPPV）の適用とその実際。日本臨床57：144, 1999。

# 慢性呼吸不全に対する新しい運動療法の試み

宮川 哲夫\*

## はじめに

慢性呼吸不全のHRQL (health related quality of life) を規定する因子で最も高いものは息切れであり、その息切れに最も関係しているのは運動耐容能である。また、慢性呼吸不全では息切れの増加に不活動を伴い、deconditioningを形成する悪循環が存在する。この悪循環を形成しないよう、運動療法のもつ意義は呼吸リハビリテーションのストラテジーの中で最も大きいといえる。

我々は呼吸理学療法を中心とした呼吸リハビリテーションを行ってきた結果、長期にわたる臨床経過を比較してみると呼吸リハビリテーションの効果と臨床経過は栄養状態に関連していることが示唆され、呼吸リハビリテーションの包括的治療の中で、運動療法と栄養療法は重要なストラテジーであることを報告したり。また、運動療法の効果を得るためには、過負荷の原則からみると日常生活よりも強い負荷をかけなければ有効ではなく、呼吸困難感からみると「ややきつい」から「きつい」程度の負荷量が必要となる。重度の息切れや運動時低酸素血症のある症例では運動療法は困難なこともあり、運動中にNPPV (非侵襲的陽圧人工呼吸) を用いて換気サポートをすることにより運動療法も可能となると思われる。そこで今回は栄養療法と運動療法、換気補助と運動療法の併用の効果について研究したので報告する。

## 対象と方法

### (1) 栄養療法と運動療法の併用<sup>2)</sup>

在宅酸素療法施行中の COPD8例 (平均年齢72.1 ± 2.8歳、男性8例) を対象に、運動療法及び栄養療法を在宅にて8週間施行した。運動療法には呼吸訓練、呼吸筋ストレッチ体操、歩行訓練、上肢筋力強化、下肢筋力強化を施行した。栄養療法 (経口栄養補給法) には3日間の食事内容を写真に納め、24時間思い出し法による食事調査を行った。また、安静時エネルギー消費量 (REE) とエネルギー代謝率 (RMR) を考慮し、必要エネルギー量を

REE の1.5倍に、蛋白質量は標準の1.5~2.0倍に設定し、必要栄養量に満たないものは経口濃厚流動食品を補給した。評価項目には①栄養評価として身体計測 (身長、体重、% IBW、BMI)、生化学検査 (血清蛋白成分、血漿アミノ酸分析)、②呼吸機能、③呼吸筋力、④動脈血ガス、⑤6分間歩行距離 (6MD)、⑥慢性呼吸不全質問表 (CRQ)、⑦安静時エネルギー消費量 (REE)、⑧下肢筋力を測定し比較検討した。

### (2) 換気補助と運動療法の併用

NPPV (Non-invasive positive pressure ventilation) には帝人株式会社製NIPネーザルエース) を用いた。NPPVを装着し、呼吸が楽であると答えた COPD8例 (平均年齢75.1 ± 4.9歳、男性7例、女性1例) を対象とした。NPPVを装着した場合と装着しない場合の6MDをランダムに施行した。6MD 前後で SpO<sub>2</sub> (%)、HR (拍/分)、RR (回/分)、Borg scale、SpO<sub>2</sub>回復時間 (秒) を測定し、比較検討した。8例の呼吸機能は FEV<sub>1.0</sub> 0.88 ± 0.12 ℓ、FVC 1.81 ± 0.48 ℓ、FEV<sub>1.0</sub>% 51.1 ± 12.4%、% VC57.0 ± 13.7%、FRC3.36 ± 1.16 ℓ、RV/TLC58.5 ± 6.5%であった。

## 結 果

### (1) 栄養療法と運動療法の併用

① 栄養療法と運動療法を8週間在宅で管理した結果、REEは有意に減少し、生化学検査ではレチノール結合蛋白が有意に改善した。また、身体計測 (身長、体重、% IBW、BMI) 及び生化学検査 (血清蛋白成分、血漿アミノ酸分析) および四肢筋力は増加傾向を示した (表1)。

② 栄養療法と運動療法の併用では呼吸機能の改善は認めないが、呼吸筋力、HRQLは有意に改善し、運動耐容能は改善傾向を示した (表2)。

③ 呼吸リハビリテーションプログラムの中では運動療法、栄養療法が重要な構成要素であると思われた。

### (2) 換気補助と運動療法の併用

① NPPVを使用すると、6MDは有意に改善し、呼吸数

昭和大学医療短期大学理学療法学科

\*「呼吸不全」調査研究班 分担研究者

や呼吸困難感も減少し、desaturation及びその回復時間が短縮した(表3)。

② NPPVにより6MDの改善因子について分析すると、残気率、歩行後の息切れ、歩行後の呼吸数と高い相関を示した(表4)。

③ 今後、運動療法中にNPPVを用いることは息切れを軽減させ運動耐容能を改善させることが期待でき、息苦しさを感じさせないで運動療法が施行できる新しい方策と思われた。

## 考 察

慢性呼吸不全の運動耐容能の低下の原因を考えると、主に以下の4つの項目があげられる。1) 高い換気に伴うガス交換障害、2) 呼吸仕事量の増加と呼吸筋疲労、3) 肺循環障害、4) 骨格筋機能障害である。この中でも主因となるものは換気制限に伴うガス交換障害と呼吸仕事量の増加である。COPDの運動制限を起こすいろいろな因子があげられているが、運動中の吸気仕事量が増加する原因は、PEEPi(内因性PEEP)が増加し動的肺過膨張を起こすことが重要な因子である。COPDでは安静時

表1 呼吸理学療法と栄養療法の効果

	before	after
年齢(歳)	72.1±2.8	
身長(cm)	163.6±4.1	
REE(kcal/日)	1434±231*	1380±246
BW(kg)	50.8±7.6	52.9±8.4
BMI(%)	18.9±2.3	19.7±2.4
%IBW(%)	87.6±10.2	89.4±10.8
レチノール結合蛋白(mg/dl)	5.3±1.5*	6.07±1.4
股関節屈曲筋力(N)	167.7±6.0	186.7±19.9
膝関節伸展筋力(N)	161.7±51.4	184.0±13.9
肩関節屈曲筋力(N)	143.3±20.8	154.3±24.1
*:p<0.05		

表2 呼吸理学療法と栄養療法の効果

	before	after
FVC(L)	2.46±0.76	2.38±0.66
%VC(%)	80.9±23.9	78.5±17.8
FEV <sub>1.0</sub> (L)	1.20±0.49	1.26±0.50
FEV <sub>1.0</sub> %(%)	41.0±5.6	44.2±8.1
PFR(L/sec)	2.67±1.07	2.95±1.05
Plmax(cmH <sub>2</sub> O)	85.6±21.8**	108.3±25.8
PEmax(cmH <sub>2</sub> O)	105.4±34.9**	142.2±35.2
6MD(m)	343±603	82±181
PaO <sub>2</sub> (Torr)	82.8±13.5	85.4±10.7
PaCO <sub>2</sub> (Torr)	44.8±7.8	46.3±8.9
CRQ	94.0±15.8*	102.4±21.3
**:p<0.01 *:p<0.05		

表3 6MDにおけるNPPVの効果

	NPPV(-)	NPPV(+)	p値
6分間歩行距離(m)	257.5±63.4	327.6±80.9	0.0023
終了時SpO <sub>2</sub> (%)	88.1±6.1	90.8±5.1	0.0135
終了時HR(拍/分)	100.5±8.3	95.9±12.6	0.0714
終了時RR(回/分)	30.6±10.8	23.0±5.1	0.0403
終了時Borg scale	4.5±1.7	1.2±1.5	0.0009
SpO <sub>2</sub> 回復時間(秒)	118.4±61.1	58.5±5.1	0.0014

表4 NPPVによる6MDの改善因子

相 関	相関係数	p値
6MD改善距離vsFRC	0.58	0.0576
6MD改善距離vsRV/TLC	0.84	0.0065
6MD改善距離vsFEV <sub>1.0</sub>	0.31	0.717
6MD改善距離vsFEV <sub>1.0</sub> %	0.14	0.7477
6MD改善距離vsFVC	0.09	0.846
6MD改善距離vs%VC	0.32	0.4566
6MD改善距離vs歩行後息切れ	0.78	0.0182
6MD改善距離vs歩行後呼吸数	0.79	0.0201
6MD改善距離vs歩行後SpO <sub>2</sub>	-0.33	0.4484