

となり、 $p < 0.05$ で有意差ありと同じ意味となる。

C. 研究結果

1. 我が国における呼吸リハビリテーションの効果

選択された各研究における呼吸機能、呼吸筋力、胸郭拡張差、6分間歩行距離、および chronic respiratory disease questionnaire (CRQ)の結果を統合した ES と 95%CI はそれぞれ以下の通りである。なお、分析された対象は、COPD 患者がほとんどであるが、結核後遺症などの COPD 以外の慢性呼吸不全患者も若干含まれている。%肺活量 (%VC) : 0.26 (0.07~0.45)、1秒量 (FEV_{1.0}) : 0.16(-0.01~0.33)、1秒率 (FEV_{1.0}%) : -0.04(-0.23~0.15)、残気量 (RV) : -0.24(-0.61~0.13)、最大吸気圧 (P_{imax}) : 0.61(0.41~0.80)、最大呼気圧 (P_{emax}) : 0.56(0.35~0.78)、胸郭拡張差 : 0.76 (0.47~1.06)、6分間歩行距離(6MD) : 0.45 (0.27~0.64)、および CRQ の Dyspnea (呼吸困難) : 0.9(0.62~1.18)、Emotional Function (情動) : 0.65 (0.38~0.92)、Fatigue (疲労) : 0.59 (0.32~0.86)、Mastery (克服) : 0.58 (0.31~0.85) であった。

呼吸機能では、%VC の ES が 0.26 と効果は軽度であるが、有意な結果を得た。RV の ES は -0.24 で負の効果、つまり RV が減少している結果を得た。しかし、95%CI で 0 を含んでおり有意とはいえなかった。FEV_{1.0} の ES は 0.16、FEV_{1.0}% では -0.04 で、有意差を認めなかった。呼吸筋力では P_{imax} が 0.61、P_{emax} が 0.56、胸郭拡張差では 0.76、6MD は 0.45、CRQ では呼吸困難が 0.90、情動が 0.65、疲労が 0.59、克服が 0.58 で、これら全てが有意であった。

2. 拘束性換気障害に対する呼吸リハビリテーションの効果

対象論文を結核後遺症などの拘束性換気障害を対象とした結果では ES と 95%CI がそれぞれ、%VC : 0.45 (0.03~0.87)、6MD : 0.60 (0.17~1.03)、呼吸困難 : 0.92 (0.28~1.57)、情動 : 0.72 (0.10~1.35) と有意な改善が認められた。呼吸機能では、%VC の ES は 0.45 とほぼ中等度の効果で、有意差を認めた。FEV_{1.0} の ES は 0.19、FEV_{1.0}% が -0.09、RV が -0.19 で、95%CI ではどちらとも有意とはいえなかった。呼吸筋力の ES は P_{imax} が 0.39、P_{emax} が 0.38 で、両者とも有意差はなかった。6MD は 0.60 で、有意な結果を得た。CRQ は呼吸困難が 0.92、情動が 0.72 で、この両者は有意差を認めた。疲労と克服はそれぞれ、0.52、0.62 と中等度以上であったが、どちらも有意とはいえなかった。なお、胸郭拡張差に関しては、このデータを含んだ報告が少ないため、ES と 95%CI は提示しなかった。

D. 考察

米国で既に報告された呼吸リハビリテーションのガイドラインは、わが国の呼吸リハビリテーションとは異なる点もあり、本邦でそのままの形で取り入れることができないものと思われる。特に本邦における呼吸リハビリテーションは、(1) 実施されているプログラムは運動療法のみが主体でなく、胸郭に対する直接的なアプローチが含まれ胸郭可動域の改善にも重点が置かれていること、(2) 対象となる疾患が COPD のみならず結核後遺症などの拘束性肺疾患も多いこと、において欧米と異なっている。そこで、本邦の呼吸リハビリテーションにおける EBM を検討するに

あたっては、これらの点を考慮する必要がありと考えられる。

米国のガイドラインによる EBM で Grade A と判定されているのは、呼吸リハビリテーションの効果では運動耐容能と呼吸困難感の改善で、プログラム内容では下肢筋トレーニングであり、呼吸筋および上肢筋のトレーニングと HRQoL の効果については Grade B である。メタ分析に関しては、Lacasse らの 1966~1995 年を対象とした報告では、HRQoL のうちの呼吸困難と克服の ES がそれぞれ 1.0 と 0.8 で、95%CI で有意な改善を得られたとしている。Cambach らの喘息または COPD を対象にした過去 45 年間のデータによる ES の結果では、運動耐容能が 0.4、HRQoL では呼吸困難が 0.7、情動が 0.5、疲労が 0.6、克服が 0.6 で、どれも有意な改善であったとしている。呼吸筋トレーニングでは、Smith らの COPD における ES の結果は、P_{Imax} が 0.12、呼吸筋持久力が 0.21 で有意な改善ではなかったが、呼吸パターンをコントロールした負荷トレーニングではその有効性を示唆している。呼吸機能のメタ分析に関しては、Devine らの 1954~1994 年の COPD の分析では 1 秒率に変化がないとする報告がある。呼吸機能のデータは、対象症例の重症度の指標とされることが多く、効果研究で検証されることが少ないようであり、呼吸機能に関しては改善しないとする報告がほとんどである。

一方、今回の本邦における呼吸リハビリテーションの効果をもとにメタ分析すると、呼吸困難の ES は 0.90 と効果が大きく、情動、疲労、および克服は中等度以上の効果で有意差を認めた。これらの結果を Lacasse らや Cambach らの ES と比較すると多少の

違いはあるが、呼吸困難や HRQoL の効果に関しては、米国のガイドラインの EBM に基づく勧告とほぼ一致している。運動耐容能については、今回の分析から算出された 6MD の ES が 0.45 で有意差を認め、効果は中等度ないしそれ以下であった。これは、Cambach らの結果よりは多少効果量が大きい、米国のガイドラインの Grade A までには至らないものと考えられた。呼吸筋力に関しては、P_{Imax} では Smith らの ES よりも大きく中等度以上の効果であった。P_{E_{max}} も中等度かそれ以上の効果があり、P_{Imax}、P_{E_{max}} ともに有意差を認め、米国のガイドラインと同じく Grade B が現在のところ妥当ではないかと思われた。呼吸機能については、%VC の ES が 0.26 と軽度の効果であるが有意な結果を得た。RV は%VC と同程度の効果量であったが、症例数が少ないことが影響し、typeII のエラーによるものであると思われた。FEV_{1,0}%においては Smith らの報告と同様であった。呼吸機能に関しては、気道閉塞の改善は認められないが、肺活量など肺気量において有効性を示唆するものと考えられた。

結核後遺症などの拘束性換気障害に対する本邦の呼吸リハビリテーションの効果については、文献が少なく今回のメタ分析の結果だけで結論を示すには不十分であると考えられる。しかし、呼吸困難の ES が 0.92 と効果が大きく、また 6MD も 0.60 と中等度以上の効果で、どちらも有意な結果が得られたことから、拘束性換気障害に対する本邦の呼吸リハビリテーションは COPD とほぼ同様の効果があると推察される。注目される点は、呼吸機能の%VC の ES が 0.45 とほぼ中等度の効果で有意差が認め

られたことである。胸郭のコンプライアンスが低下している拘束性換気障害には、胸郭可動域訓練を含んだ呼吸リハビリテーションはより有効である可能性を示唆している結果と考えられた。なお、CRQ に関しては、COPD 以外の疾患での使用の妥当性はまだ十分に証明されておらず、この点についての検討も今後必要と思われる。

呼吸リハビリテーションの呼吸機能に対する効果については、これまで意見の分かれるところであった。しかし、今回のメタ分析の結果では、呼吸機能の改善を否定するものではなく、本邦において実践されている胸郭可動域訓練を含む呼吸リハビリテーションの有用性を示唆しているものと考えられた。呼吸機能の改善が、呼吸リハビリテーションの最終的な目標とはならないが、今後、胸郭の拡張性や呼吸筋力との関連、さらに呼吸困難、運動耐容能などの臨床症状や HRQoL への影響などを詳細に検討して行く必要があると思われる。また、何よりも我が国独自の呼吸リハビリテーションプログラムによる多施設間の無作為化比較対象試験を行い、我が国の EBM に則ったガイドラインの作成が急務であると思われる。

E. 結論

今回のメタ分析の結果は、本邦において実践されている胸郭可動域訓練を含む呼吸リハビリテーションは呼吸機能を改善させることが明らかになった。また、呼吸リハビリテーションの今後の研究の方向性についても明らかにすることができた。我が国の呼吸リハビリテーションで有意な効果が得られたものと効果量は

それぞれ、%VC (0.26)、PImax(0.61)、PEmax(0.56)、胸郭拡張差 (0.76)、6MD(0.45)、呼吸困難(0.90)、情動(0.65)、疲労(0.59)、克服(0.58)であり、RV(-0.24)は低下傾向にあるが有意差を認めなかった。また、拘束性換気障害を対象とした結果では、%VC(0.45)、6MD(0.60)、呼吸困難(0.92)、情動(0.72)と有意な改善が認められた。今後、我が国において、呼吸リハビリテーションのプログラムと評価項目を統一した多施設間無作為化比較対象試験を行う必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

Tetsuo Miyagawa : Evidence based pulmonary rehabilitation. The 10th Congress of Asia Pacific Association for Respiratory Care, Textbook 189-193, 2001.

宮川哲夫: 慢性閉塞性肺疾患 (COPD): 診断と治療の進歩 II. 治療 3.理学療法 日本内科学会雑誌 90: 73-81, 2001.

宮川哲夫: COPD の呼吸リハビリテーション-理論と基本手技-, MB Medical Rehabilitation 7: 12-23, 2001.

宮川哲夫: 治療の歴史 呼吸リハビリテーション、治療学 35: 1234-1239, 2001.

宮川哲夫: 呼吸理学療法、臨床栄養 99: 758-756, 2001.

高橋仁美、塩谷隆信、宮川哲夫: ワークショップ: 呼吸リハビリテーションガイドラインをめぐって、呼吸理学療法、日本呼吸管理学会雑誌投稿中

2. 学会発表

Tetsuo Miyagawa : Evidence based pulmonary rehabilitation. The 10th Congress of Asia Pacific Association for Respiratory Care, 2001.

高橋仁美、塩谷隆信、宮川哲夫：ワークショップ：呼吸リハビリテーションガイドラインをめぐって、呼吸

理学療法、第 11 回日本呼吸管理学会学術集会、日本呼吸管理学会雑誌 11: 78, 2001.

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 特になし
2. 実用新案登録 特になし
3. その他 特になし

厚生科学研究費補助金（呼吸不全調査研究事業）
分担研究報告書

慢性閉塞性肺疾患（COPD）の気道炎症に関する研究

分担研究者 久保 恵嗣 信州大学第一内科 教授

研究要旨

COPD の安定期および症状増悪期の気道炎症および気道粘液産生亢進における CLCA1 の役割について検討した。COPD において非喫煙健常人と比較して、誘発喀痰中の総細胞数、好中球・リンパ球・好酸球数の有意な増加、喀痰細胞における IL-8 遺伝子発現の有意な増加、および喀痰上清中の eotaxin および tryptase 濃度の有意な上昇を認めた。また、手術肺標本を用いた検討においても、非喫煙者 < 喫煙者 < COPD と気管支粘膜下 tryptase 陽性細胞の増加を認めた。さらに COPD の安定期と症状増悪期を比較すると、増悪期において喀痰中の総細胞数、好中球・好酸球数は有意な増加を示したが、喀痰細胞における IL-8 遺伝子発現および喀痰上清中の eotaxin, tryptase 濃度に関しても有意な差を認めなかった。CLCA1 の検討については非喫煙健常人と比較して、COPD 患者では喀痰細胞の CLCA1 遺伝子発現は有意な増加を示し、手術肺標本での免疫組織学的検討では、喫煙者および COPD 患者において気道上皮の杯細胞化および粘液産生の亢進と共に、気道上皮・粘膜下腺に CLCA1 発現が確認され、その発現部位は PAS 染色陽性部位とよく一致した。またその発現は COPD 患者でより顕著であった。以上より COPD の気道炎症に好中球、好酸球、リンパ球、肥満細胞など多くの炎症細胞や IL-8, eotaxin などの遊走因子の関与が示唆され、特に COPD の症状増悪には好中球のみならず好酸球による気道炎症も関与していることが示唆された。また喫煙に伴う気道上皮の杯細胞化生、気道粘液産生亢進、さらに COPD への発症・進展に CLCA1 が深く関与している可能性が示唆された。

A. 研究目的

慢性閉塞性肺疾患（COPD）は進行する不可逆的な気流閉塞を特徴とする疾患であり、ほとんどが喫煙によって惹起される異常な炎症反応に起因している。また、気道上皮の杯細胞化生や粘液腺の増生によって、粘液の産生亢進を示す。この気道炎症を惹起させる炎症細胞として、好中球・マクロファージ、CD8 陽性 T 細胞、好酸球が重要な役割を演じていることが示唆されているが、詳細は不明

である。また安定期と症状増悪期で気道炎症にどのような特徴があるかについても詳細は不明である。今回我々は COPD の安定期および症状増悪時の気道炎症について、肥満細胞を含む炎症細胞および好中球、好酸球の遊走因子の一つである IL-8 および eotaxin の役割について検討した。また、気道上皮の粘液産生亢進のメカニズムに関しては慢性の気道炎症に伴って、気道上皮が杯細胞化生および粘液腺の増生、過剰産生を惹起

すると考えられており、粘液産生分泌にはいくつかのサイトカイン、chemical mediators、および細胞膜イオンチャンネルの関与が示唆されているが、その詳細なメカニズムに関しては不明である。そこで我々は気道上皮の粘液産生亢進に関わる機序として、小腸粘膜からクローニングされた遺伝子であり、マウスの肺にも発現し、気道過敏性亢進や気道上皮からの粘液過剰産生に関わっていることが示唆されている Ca^{2+} activated chloride channel (CLCA) 1 の役割について誘発喀痰および手術摘出肺標本を用いて検討した。

B. 研究方法

1. COPD の安定期および症状増悪期の気道炎症について

〔対象〕 外来通院中の COPD 患者 25 名および非喫煙健常人 15 名を対象とした。COPD の診断は日本呼吸器病学会の COPD ガイドラインに従い、不可逆性の気流閉塞を有し、気管支拡張剤吸入後の $FEV_{1.0}\% < 70\%$ で、軽症から中等症が 15 名、重症が 5 名、最重症が 5 名を対象とした。全員喫煙歴を有し、HRCT で気腫性病変を認め喫煙が原因と考えられる肺気腫タイプの COPD である。また気管支喘息の既往や明らかな気管支喘息合併の無い患者である。本研究は信州大学医学部倫理委員会承認され、対象者全員に十分な説明をおこない、文書で同意を得た。

〔方法〕 症状安定期と症状増悪期に誘発喀痰を採取した。症状安定期とは喀痰を採取する少なくとも 3 ヶ月以上前から気道感染の徴候が無く、症状は安定し増悪が無く治療に変更が無い時期である。症状増悪期とは急性上気道炎後、あるいは特に誘因

なく咳・喀痰・息切れの症状が増悪し、1 秒量が安定期の 15% 以上且つ 200ml 以上低下している時期で、細菌感染兆候を認める場合や気管支肺炎・肺炎を認める場合は除外した。誘発喀痰は β_2 刺激薬吸入後、3.5% 高張食塩水を 10 分間ネブライザーにて吸入させ、口腔洗浄後喀出させ、容器に採取した。得られた喀痰の一部に同量の生理的食塩水を加え、ホモゲナイザーにてホモゲナイズした後、遠心にて上清を分離し、上清中の eotaxin は ELISA 法、tryptase は fluoroenzyme immunoassay 法、albumin は laser nephelometry 法で測定した。残りの喀痰の重量を測定後、同量の 1mM dithiothreitol を加え、15 分間 37°C でインキュベートした後、洗浄後細胞成分を分離した。この細胞成分の一部を用いて、総細胞数の算定および細胞分画の分析をおこなった。また残りの細胞成分に ISOGEN を加え、貼付書に従い RNA を抽出・精製し、分光光度計にて RNA 量を測定した後、100ng RNA を用いて、RT-PCR にて cDNA を作成し、RNA 10ng 相当量を ABI PRISM 7700 シークエンスディテクターを用いた TaqMan PCR 法にて IL-8 mRNA の発現量を CT 値で求め、これから同様に求めた GAPDH 遺伝子の CT 値を差し引き、 ΔCT 値を求めた。次に最も低値の ΔCT 値を差し引いた $\Delta\Delta CT$ 値から $relative\ quantity = e^{-\Delta\Delta CT}$ を求め比較した。また tryptase 陽性細胞の局在を調べるために、肺癌で手術摘出された肺標本を用いて、患者さんの承諾を得た後に非喫煙者、喫煙者、COPD 患者標本で人抗 tryptase 抗体を用いて免疫染色をおこなった。

2. COPD 患者における気道粘液産生・気道過敏性亢進関連遺伝子 CLCA1 の

発現について

〔対象〕喀痰細胞における CLCA1 発現の研究については、外来通院中の COPD 患者 25 名および非喫煙健常人 15 名を対象とした。COPD の診断は上記と同様。軽症から中等症が 16 名、重症が 8 名、最重症が 1 名で症状安定期 14 名、症状増悪期 11 名を対象とした。全員喫煙歴を有し、HRCT で気腫性病変を認め喫煙が原因と考えられる肺気腫タイプの COPD である。また気管支喘息の既往や明らかな気管支喘息合併の無い患者である。次に肺癌で手術摘出された肺標本を用いて、非喫煙者、喫煙者、軽症の COPD 患者、各 3 標本づつを用いて、組織学検討をおこなった。本研究は信州大学医学部倫理委員会で承認され、対象者全員に十分な説明をおこない、文書で同意を得た。

〔方法〕

上記と同様の方法で誘発喀痰を採取し、総細胞数・細胞分画を算定後、喀痰細胞の CLCA1 mRNA 発現量を RT-PCR 法および TaqMan PCR 法にて定量化した。定量化の方法としては CLCA1 既値量をもちいた標準曲線をもとに copies 数で求めた。肺癌で手術摘出された非喫煙者、喫煙者、軽症の COPD 患者肺標本を用いて、抗 CLCA1 抗体で免疫染色をおこない組織学検討をおこなった。

C. 研究結果

COPD において非喫煙健常人と比較して、誘発喀痰中の総細胞数、好中球・リンパ球・好酸球数の有意な増加、喀痰細胞における IL-8 遺伝子発現の有意な増加、および喀痰上清中の Eotaxin および Tryptase 濃度の有意な上昇を認めた。また、手術肺標本を用いた検討においても、非喫煙

者 < 喫煙者 < COPD と気管支粘膜下 tryptase 陽性細胞の増加を認めた。さらに COPD の安定期と症状増悪期を比較すると、増悪期において喀痰中の総細胞数、好中球・好酸球数は安定期と比較して有意な増加を示したが、喀痰細胞における IL-8 遺伝子発現および喀痰上清中の eotaxin, tryptase 濃度に関して有意な差を認めなかった。次に CLCA1 の検討については非喫煙健常人と比較して、COPD 患者では喀痰細胞の CLCA1 遺伝子発現は有意な増加を示し、手術肺標本での免疫組織学的検討では、喫煙者および COPD 患者において気道上皮の杯細胞化および粘液産生の亢進と共に、気道上皮・粘膜下腺に CLCA1 発現が確認され、その発現部位は PAS 染色陽性部位とよく一致した。またその発現は COPD 患者でより顕著であった。

D. 考察

COPD の気道炎症に好中球・マクロファージ、CD8 陽性 T 細胞が重要な役割を演じていることが示唆されているが、一部の COPD や COPD の急性増悪時に好中球のみならず好酸球の増加も認めることが、喀痰および気管支生検の検討から報告されている。また喫煙者の中には、細気管支粘膜下に好酸球浸潤を認め、好酸球数と CD⁸⁺ / CD³⁺ T リンパ球比率の上昇との関連が示唆されている。今回の誘発喀痰を用いた我々の検討においても、COPD 患者において好中球および好酸球の増加が症状安定期にもみられ、症状増悪期においてさらに増加することを示し、COPD の気道炎症、症状増悪に寄与している可能性が示唆された。これら好中球および好酸球の気道集積のメカニズ

ムは充分解明されていないが、TNF- α や IL-8 が好中球の集積に関与していることが示唆されている。我々は以前に誘発喀痰上清中の好中球エラストラーゼおよび IL-8 が上昇していることを報告したが、その cell source に関しては多くの細胞から産生される可能性があり詳細な検討はされていない。今回、喀痰細胞の IL-8 mRNA の発現を検討したところ COPD 患者で有意に増強しており、この喀痰細胞に多く含まれる好中球が cell source として考えられる。しかしながら、この IL-8 mRNA の発現は症状増悪および喀痰中好中球の増加とは関連を示さなかった。Aaron S.D.らは COPD の急性増悪時には安定期と比べ、喀痰中の TNF- α 、IL-8 は有意に高値を示したと報告しているが、一方 Bhowmik A.らは安定期および急性増悪時の喀痰中の IL-8 を測定しているが有意な差がみられなかった報告している。恐らく症状増悪時の好中球性炎症の増強には IL-8 が関与していると考えられるが、cell source が気道上皮を含む好中球以外である可能性が考えられる。Eotaxin は特異的な好酸球の chemotaxis であり、気管支喘息における好酸球性気道炎症に重要に関与している。COPD における eotaxin に関する報告はないが、今回の検討において喀痰中で上昇を認め、好酸球性気道炎症に気管支喘息と同様に関与していることが示唆された。しかし喀痰中の eotaxin 濃度と好酸球数との間には有意な相関はみられず、症状の増悪とも関係がみられなかったことから、eotaxin 以外の chemotaxis や chemokain の関与も示唆される。今後 cell source に関して組織学的検討が必要である。Pesci A らは COPD 患者の気道において、肥満細胞が増加して

いることを報告している。我々は肥満細胞の特異的なマーカーである Tryptase で検討をおこなった結果、COPD の喀痰中で増加を示し、組織学的検討においても非喫煙者 < 喫煙者 < COPD と気管支粘膜下 tryptase 陽性細胞の増加を認めた。肥満細胞がどのような役割を演じているかは今後の課題であるが、肥満細胞は tryptase を含む多くの growth factor を産生することから、COPD の気道リモデリングに関与している可能性が示唆される。

Ca²⁺ activated chloride channel family の1つである CLCA1 は細胞膜表面に局在し、Ca イオンによって活性化され、Cl⁻チャンネルとして Cl⁻のトランスポートを制御する蛋白の一つであり、1998 年初めてヒトにおいてクローニングされ、腸管や杯細胞に多く発現し、粘液の分泌に関与していると考えられている。中西らはマウス喘息モデルにおいて、Gob-5 (CLVA1) 遺伝子は気道上皮の杯細胞に選択的に発現し、気道過敏性亢進、気道粘液産生亢進と関連していると報告している。COPD における CLCA1 の関与についての報告はみられていないが、今回の検討において喫煙者および COPD 患者において気道上皮の杯細胞化および粘液産生の亢進と共に、気道上皮・粘膜下腺に CLCA1 の発現が確認され、その発現は COPD 患者でより顕著であった。さらにその発現部位は PAS 染色陽性部位とよく一致しことから、CLCA1 が COPD における気道上皮の杯細胞化生、気道粘液産生亢進と深く関わっていることが示唆され、今後炎症細胞やサイトカインとの関連について詳細な検討が必要であると考えられた。

E. 結論

COPD の気道炎症に好中球、好酸球、リンパ球、肥満細胞など多くの炎症細胞や IL-8, eotaxin などの遊走因子の関与が示唆され、特に COPD の症状増悪には好中球のみならず好酸球による気道炎症も関与していることが示唆された。また、喫煙に伴う気道上皮の杯細胞化生、気道粘液産生亢進、さらに COPD への発症・進展に CLCA1 が深く関与している可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

久保恵嗣、小泉知展、藤本圭作：慢性閉塞性肺疾患（COPD）：診断と治療の進歩。診断と治療. 7 肺循環障害. 日本内科学会雑誌. 90: 790-5, 2001.

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 特になし
2. 実用新案登録 特になし
3. その他 特になし

厚生科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）
分担研究報告書

- (1) 気腫像を呈さない COPD の検討
- (2) 閉塞性睡眠時無呼吸症候群の血漿レプチン濃度と心臓交感神経機能
- (3) COPD 患者における健康関連 QoL と予後との関係に関する検討

分担研究者 三嶋 理晃 京都大学大学院医学研究科呼吸器病態学 教授

研究要旨：

(1) 94 例の COPD 群について、気腫の指標として LAA%（低吸収領域の肺野全体に対する面積比）、気道病変の指標として右 B1 の WA%（気道壁の気道全体に対する面積比）を検討した結果、LAA%のみ異常高値のものが 41 例、WA%のみ異常高値のものが 22 例あった。肺機能を主体とした両群の特性を分析し、この解析法の意義を検討した。すでに数施設でこの解析プログラムが用いられているが、多施設間で結果を比較するには異なった機種間の CT 値の差異を補正する必要がある。この目的でファントムを作成し、機器別の CT 値を比較した。

(2) 平均無呼吸低呼吸指数 52.4 の閉塞性睡眠時無呼吸症候群（OSAS）患者 21 名の 21:00, 00:00, 03:00, 06:30 の血漿レプチン濃度を nCPAP 前後で測定した。また、nCPAP 治療前に MIBG 心筋シンチを測定し、レプチン濃度との関連を検討した。OSAS 患者のレプチン濃度は正常人と同様に nCPAP 前後とも夜中に上昇し、朝低下するパターンを示した。nCPAP 治療初日にレプチン濃度は有意に低下し、レプチン濃度の低下の程度は治療前の MIBG にて測定した心交感神経機能に有意に相関した。

(3) 健康状態（健康関連 QoL）の評価の目的の一つは将来の結果を予測することである。そこで COPD 患者における健康状態と予後との関係について検討した。その結果、単変量解析では、CRQ の総スコアと予後とに弱い有意な相関があったが(p=0.02)、多変量解析では年齢と FEV₁ が最も有意な予後の予測因子であり、CRQ は有意な因子ではなかった。COPD 患者における健康状態と予後の関係は、年齢や FEV₁ に比べると、弱いと考えられる。

A. 研究目的

- (1) CT 上、気腫肺を呈さない COPD についての施設間の検討を全国的に施行するにあたって、当施設でのデータを検討する。また、施設間の共同研究の課題を検討する。
- (2) 閉塞性睡眠時無呼吸症候群（OSAS）と心循環系や内分泌機能との関連を検討する。
- (3) COPD 患者における健康関連 QoL

と予後との関連を検討する。

B. 研究方法

- (1) 対象は COPD 患者 94 名で、CT で、肺気腫の指標である LAA%が異常ではない COPD 症例を選別し、気道病変の有無を検討した。気腫の指標として LAA%（低吸収領域の肺野全体に対する面積比）、気道病変の指標として右 B1 の WA%（気道壁の気

道全体に対する面積比)を検討した。また、発砲スチロールで作成した正常肺野・低吸収領域のファントムを作成し、異なった機種でのCT値の違いを検討した。

(2) 21名のOSAS患者について21:00, 00:00, 03:00, 06:30の血漿レプチン濃度をnCPAP前後で測定した。また、nCPAP治療前にMIBG心筋シンチを測定し、レプチン濃度との関連を検討した。

(3) 安定期COPD患者143名(年齢 69 ± 7 歳、 FEV_1 1.39 ± 0.55 L)において、肺機能とChronic Respiratory-Disease-Question. (CRQ)を用いて健康状態とを評価し、個々の例において7年後の生存状態を調査した。

(倫理面への配慮)

臨床の患者情報を個別に公開することはしないことを明言した。

C. 研究結果

(1) 94例中、LAA%のみ異常高値のものが41例、WA%のみ異常高値のものが22例あった。LAA%・WA%共に異常を来したものが13例、LAA%・WA%いずれにも異常を来さなかったものが18例あった。LAA%・WA%のいずれにも異常を来さなかった群の中で、13例に、B1以外の気道のWA%の増大を認めた。

(2) OSAS患者のレプチン濃度は正常人と同様にnCPAP前後とも夜中に上昇し、朝低下するパターンを示した。nCPAP治療初日にレプチン濃度は有意に低下し、レプチン濃度の低下の程度は治療前のMIBGにて測定した心交感神経機能に有意に相関した。

(3) 143名中130名が7年間の追跡を終了し(追跡率91%)、40名が死亡した(7年生存率69%)。単変量解析では、CRQの総スコアと予後とに弱

いが有意な相関があったが($p=0.02$)、多変量解析では年齢と FEV_1 が最も有意な予後の予測因子であり、CRQは有意な因子ではなかった。

D. 考察

(1) LAA%とWA%でCOPD94症例中、89名に異常が確認され、COPDにおける気腫病変と気道病変の弁別がCTで可能であることが判明した。

(2) 脂肪代謝と密接に関係のあるレプチンがnCPAPにより低下する現象は、OSASによる交感神経機能の亢進がnCPAPにより軽減されたためと推定された。

(3) COPD患者における健康状態と予後の関係は、年齢や FEV_1 に比べると、弱いと考えられる。

E. 結論

(1) CTはCOPDにおける気腫病変と気道病変の弁別に有用である。

(2) nCPAPは交感神経機能亢進の軽減を介してOSAS患者の血漿レプチン濃度を減少させる可能性がある。

(3) COPD患者における健康状態と予後の関係は、年齢や肺機能に比べると、弱いと考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

Shimizu K, Chin K, Nakamura T, Masuzaki H, Ogawa Y, Hosokawa R, Hattori N, Niimi A, Nohara R, Nakao K, Mishima M, Nakamura T, Ohi M. Plasma leptin levels and cardiac sympathetic function in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. Thorax (in press).

Sakamoto T, Kokubo M, Sasai K, Chin K, Takahashi JA, Nagata Y, Hiraoka M. Central neurogenic hyperventilation with

primary cerebral lymphoma: a case report. *Radiation Medicine* 19: 209-213, 2001.

Nakamura T, Chin K, Shimizu K, Kita H, Mishima M, Nakamura T, Ohi M. Acute effect of nasal continuous positive airway pressure therapy on the systemic immunity of patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 24: 545-553, 2001.

Chin K, Ohi M, Shimizu K, Nakamura T, Miyaoka F, Mishima M, Nakamura T. Increase in bilirubin levels of patients with obstructive sleep apnea in the morning - a possible explanation of induced heme oxygenase-1. *Sleep* 24: 218-223, 2001.

Carone M, Ambrosino N, Bertolotti G, Bourbeau J, Cuomo V, De Angelis G, Garuti G, Gasparotto A, Giamesio P, Ilowite J, Ioli F, Melchor R, Neri M, Nishimura K, Oliveira LVF, Pierobon A, Ramponi A, Rochester C, Salajka F, Lauro IS, Singh S, Zaccaria S, Votto J, Zuwallack R, Jones PW, Donner CF on behalf of the QuESS Group. Quality of life evaluation and survival study: a 3-yr prospective multinational study on patients with chronic respiratory failure. *Monaldi Arch Chest Dis* 2001; 56: 17-22.

三嶋理晃：肺気量:分画機能検査からみた呼吸器診断. *メジカルレビュー社*, 2: 22-28, 2001.

三嶋理晃：肺気腫:呼吸器疾患の画像診断. *メジカルレビュー社*, 3: 96-101, 2001.

三嶋理晃：COPD の画像診断. *日本内科学会誌*, 5: 771-776, 2001.

三嶋理晃：Negative Expiratory Pressure (NEP)法による呼出障害の評価、医学

書院、49: 369-374, 2001.

三嶋理晃：COPD の画像診断. *医学のあゆみ*. 196: 601-607, 2001.

西村浩一：COPD に対する抗炎症薬治療. *分子呼吸器病* 5: 406-412, 2001.

小賀徹、西村浩一：気管支喘息セミナー 気管支喘息の鑑別診断とその周辺疾患. *Medical Practice* 18: 767-770, 2001.

西村浩一：抗コリン吸入薬. *呼吸* 20: 872-875, 2001.

西村浩一：COPD の病理学的所見 アレルギー科 12: 245-251, 2001.

西村浩一：COPD におけるステロイド薬治療 *治療学* 35: 1201-1204, 2001.

2. 学会発表

Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S. Comparison of health-related quality of life in patients with adult asthma before and after medical intervention. Pan-Pacific Conference of the International Society for Quality of Life Research.

Sato S, Nishimura K, Tsukino M, Oga T. Comparison of quality of life score in outpatients with chronic obstructive pulmonary disease before and after medical intervention. Pan-Pacific Conference of the International Society for Quality of Life Research.

Watanabe M, Ishihara M, Nishimura K, Oka S. Analysis of self-reported symptoms and relation of symptoms to health-related quality of life in patients with HIV/AIDS: results from the first survey in Japan. Pan-Pacific Conference

of the International Society for Quality of Life Research.

Nishiyama O, Taniguchi H, Kondoh Y, Nishimura K, Yamaki K. The effectiveness of visual analogue scale 8 in measuring health status for COPD patients. Pan-Pacific Conference of the International Society for Quality of Life Research.

Nishimura K, Sato S, Tsukino M, Oga T. Possible maximal change in the SF-36 of outpatients with chronic obstructive pulmonary disease and asthma. American Thoracic Society 2001 International Conference.

Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S, Hamada C. Longitudinal changes in health-related quality of life and pulmonary function in patients with stable COPD over 3 years: the importance of dropouts. American Thoracic Society 2001 International Conference.

Sato S, Nishimura K, Tsukino M, Oga T. Impact of exacerbation on health status deterioration in patients with chronic obstructive pulmonary disease. European Respiratory Society Annual Congress

2001.

Nishimura K, Sato S, Oga T, Tsukino M. Acute exacerbation is not related to the decline of airway calibre in patients with COPD. European Respiratory Society Annual Congress 2001.

Fukuchi Y, Nishimura M, Ichinose M, Adachi M, Nagai A, Kuriyama T, Takahashi K, Nishimura K, Ishioka S, Aizawa H, Iqbal A. Prevalance of chronic obstructive pulmonary disease in Japan: results from the Nippon COPD epidemiology (NICE) study. European Respiratory Society Annual Congress 2001.

Nagai S, Kitaichi M, Shigematsu M, Hamada K, Nishimura K, Izumi T, the Members of Kyoto Sympojium. Histology is not a prognostic indicator in patients with interstitial pneumonias associated with systemic sclerosis. European Respiratory Society Annual Congress 2001.

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 特になし
2. 実用新案登録 特になし
3. その他 特になし

厚生科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）
分担研究報告書

在宅呼吸ケアの現状、肺気腫における喫煙と呼吸機能

分担研究者 木村 謙太郎 国立療養所近畿中央病院臨床研究センター長

研究要旨 (1) 全国アンケート調査にて、わが国における在宅呼吸ケアの実態を明らかにした。在宅呼吸ケア症例数、および実施施設が増加傾向にあることが明らかになった。在宅人工呼吸（以下 HMV）症例では、非侵襲陽圧換気療法（以下 NPPV）症例の増加が顕著であった。入院気管切開下陽圧換気療法（以下 TPPV）症例の検討では、診療体制・在宅ケア資源・経済的支援の更なる充実が喫緊の課題と考えられた。また、急性期 NPPV 症例の検討で死亡例が前回の調査時よりも増えており、何らかの具体的な指針が必要と考えられた。(2) 肺気腫の病因である喫煙が HRCT の visual score（以下 VS）による重症度評価に対する影響と機能的重症度や発病年齢に対する影響を検討した。若年性患者に対する喫煙の影響は見られなかった。喫煙は重症度（特に機能的重症度）に多少影響があつたと思われるが発病の早さに対する影響の方が強いと考えられた。しかし今回の対象患者は重症度の高い患者が多いため重症度と喫煙の影響がでなかった可能性があり軽症から中等症の患者も対象とした検討も必要と考えられた。(3) HRCT による視覚的評価と臨床評価因子の相関関係の検討により女性肺気腫患者では $FEV_{1.0}\%$ と若年型肺気腫患者では DL_{CO}/VA との相関が見られた。このことは患者群により組織変化に違いがある可能性が示唆された。(4) 次に喫煙様式の違いと肺気腫の重症度の関連を喫煙パターンと喫煙の程度の VS への影響で検討した。18 歳以前に喫煙を開始した患者は VS が高く 1 日喫煙本数は多く、喫煙期間も長い。この患者でのみ 1 日喫煙本数と VS の相関が見られた。このことより若年より喫煙の影響を受けることは気腫変化の進行に影響があると考えられる。(5) 喫煙の影響を喫煙習慣や性別、若年性・非若年性で分けた群で形態学的重症度、機能的重症度の分散を比較することにより検討した。患者群で重症度の分散に有意差はみられたが一定の法則は見いだせなかった。発病年齢と喫煙習慣は関連が見られた。若年性患者では関連は見られなかった。

A. 研究目的

(1) わが国における在宅呼吸ケアの実態を把握する目的で、95 年・97 年・98 年に全国アンケート調査を実施し報告した。今回、急増傾向にある在宅呼吸ケアの実態を把握し、問題点と今後の作業目標を明らかにする目的で、厚生省呼吸器系呼吸不全調査研究班として、全国アンケート

調査を実施したので報告する。(2) 肺気腫の早期診断における HRCT による low attenuation area (LAA) の検出の重要性は確立されている。肺気腫の病因である喫煙が HRCT の visual score（以下 VS）による重症度評価に対する影響と機能的重症度や発病年齢に対する影響を検討した。

B. 研究方法

(1) 2001年6月30日時点での実態につき、無作為抽出した全国3298病院・医療機関を対象とし、アンケート表を送付した。調査内容は、在宅酸素療法(以下HOT)症例、在宅nCPAP(nasal Continuous Positive Airway Pressure)症例、在宅・入院NPPV(Non-invasive Positive Pressure Ventilation)・TPPV(Tracheal Positive Pressure Ventilation)症例、在宅人工呼吸(以下HMV)実施施設の診療体制、急性期NPPV症例の転帰、在宅NPPV死亡例などである。症例数については、疫学調査研究班と協力し回答症例数と病院規模などから全国実態推計を行った。(2) 1997年より当科で作成している肺気腫患者データベースよりVSでスコア化している216名を対象とした。HRCTの評価はGoddardらによる5段階視覚的評価法を用いスコア化した。(左右上中下肺野について0点から4点の5段階にLAAの程度をスコア化しその合計点数をVSとした。)VSは患者背景を知らない当科の医師2名により決定した。性別や若年性・非若年性、喫煙習慣(喫煙の有無や断煙の有無)で疾患の重症度(機能的重症度としてFEV_{1.0}%、%DL_{co}と形態学的重症度としてVS)や発病年齢(症状が出現した年齢)、罹病年数に違いがあるか検定した。罹病年数や一日喫煙本数・喫煙年数・喫煙開始年齢と重症度の相関についても検討した。検定には二元配置分散分析法、多重比較検定(Tukey-Kramer法)、や一元配置分散分析、単回帰分析、重回帰分析・ステップワイズ回帰分析を用いた。Hugh-Jones score(以下HJ)と重症度の分散と相関について一元配置分散分析とKruskal-Wallisの検定を用いた。

解析にはStatView5.0を用いた。

(倫理面への配慮)

臨床の患者情報を個別に公開することはしないことを明言した。

C. 研究結果

(1) 1. 集計結果

今回実施したアンケート調査の結果では、総発送数3298施設の内、721施設から回答を得、回収率は22%であった。全国推計症例数HOT124000例、nCPAP12400例、在宅NPPV7900例、在宅TPPV2500例であった。

2. HOT 症例

HOT実施施設の割合は全体の85%とかなり広い範囲でHOTが実施されている現状が把握できた。

3. nCPAP 症例

nCPAP実施施設は21%と限られた施設で行われている現状が明らかになった。しかし、前回の調査結果(10%)と比べると、ここ数年で増加傾向にある。

4. 在宅NPPV 症例

在宅NPPV実施施設は32%と前回調査時(18%)よりも増加していた。疾患割合は、COPD29%、肺結核後遺症34%、神経筋疾患16%、後側湾5%、SAS5%、肺胞低換気2%であった。呼吸器系疾患の占める割合が多いのが特徴であった。

5. 在宅TPPV 症例

在宅TPPV実施施設は22%と前回調査時(17%)よりも増加していた。疾患割合は、神経筋疾患71%、COPD6%、肺結核後遺症10%、後側湾2%、SAS4%、肺胞低換気2%、SAS1%であった。在宅NPPV症例と

比べると、神経筋疾患の占める割合が多いのが特徴であった。

6. HMV 実施施設の診療体制

HMV（在宅 NPPV・在宅 TPPV）実施施設の診療体制は、往診に関しては、NPPV 症例で 28%、TPPV 症例で 69% に実施されていた。実施施設は、自施設が 58%、診療所が 40% であった。訪問看護に関しては、NPPV 症例で 49%、TPPV 症例で 77% に実施されていた。実施施設は、訪問看護ステーション 55%、自施設 33%、診療所 11% であった。

7. 入院 NPPV 症例

入院 NPPV 症例の疾患割合は、神経筋疾患 59%、COPD 19%、肺結核後遺症 10%、後側湾 2%、SAS 1%、肺胞低換気 1% であった。ここでも、神経筋疾患の占める割合が多いのが特徴であった。また呼吸器系疾患では COPD が結核後遺症よりも多い傾向を示した。

8. 入院 TPPV 症例

入院 TPPV 症例の疾患割合は、神経筋疾患 64%、COPD 14%、肺結核後遺症 9%、肺胞低換気 2% であった。ここでも、神経筋疾患の占める割合が多いのが特徴であった。また、入院 TPPV 症例数および実施施設が予想以上に多い現状が把握できた。

9. 急性期 NPPV 症例

急性期 NPPV 症例の転帰は、改善離脱例 30%、急性期からの継続例 20%、死亡例 23% であった。また、侵襲的人工呼吸へ移行した症例が 27% あり、移行後の転帰は、改善離脱例 28%、侵襲的人工呼吸継続例 22%、死亡例 50% であった。

10. NPPV 死亡例

在宅 NPPV 死亡例の検討では、NPPV 継続・中止例あわせて在宅死症例が 35% あった。また、再入院となつて、NPPV を継続し死亡した症例が 31%、NPPV を中止して死亡した症例が 10%、侵襲的人工呼吸へ移行し死亡した症例が 24% であった。在宅 NPPV 死亡例の疾患割合は、COPD 36%、結核後遺症 24%、後側湾 2%、神経筋疾患 21%、SAS 1%、肺胞低換気 2% であった。

(2) 対象患者は 216 名で男性 170 名、女性 46 名であった。若年性患者が 26 名（男性 22 名、女性 4 名）で非若年性患者が 190 名（男性 148 名、女性 42 名）であった。平均発症年齢は 62.826 歳で平均罹病年数は 7.097 年であった。喫煙歴のある患者は 206 名で 45 名が喫煙を継続していた。10 名は直接の喫煙歴はなかった。喫煙開始年齢は平均 21.338 歳で一日喫煙本数は平均 26.577 本、喫煙継続年数は平均 40.458 年だった。呼吸機能は $FEV_{1.0}$ が平均 1.00 L で $FEV_{1.0}\%$ が平均 41.1%、 $\%DL_{CO}$ が平均 62.22%、 DL_{CO}/VA が平均 2.67 ml/min/mmHg であった。初診時 Hugh-Jones score は III が 93 名と多くある程度の症状が出現してから来院または紹介されるケースが多かった。

1. 喫煙の重症度に対する影響

喫煙習慣と若年性・非若年性、性別による重症度の二元配置分散分析法で検討した。VS、 $FEV_{1.0}\%$ は喫煙習慣、若年性・非若年性のそれぞれと有意差はなく交互作用もなかった。 $\%DL_{CO}$ は若年・非若年で $p 0.002$ と有意差を認め交互作用も $p 0.0083$ と有意差を認めた。多重比較検定

(Tukey-Kramer 法) では VS は有意差が無く FEV_{1.0}% は断煙若年性患者と断煙非若年性患者で有意差を認めた。%DL_{CO} は喫煙継続非若年性患者と非喫煙非若年性患者、断煙非若年性患者と非喫煙非若年性患者に有意差があり非喫煙非若年性患者と断煙若年性患者、非喫煙若年性患者と非喫煙非若年性患者でも有意差があった。喫煙習慣と性別では VS、FEV_{1.0}% は有意差が無かった。%DL_{CO} は喫煙習慣と性別の交互作用で p0.0049 と有意差を認めた。多重比較検定では%DL_{CO} で喫煙継続患者の男女で有意差があり、喫煙継続女性患者と断煙男性患者で有意差を認めた。

一元配置分散分析を用い重症度の分散を検定した。性別では VS は p 0.9667 で FEV_{1.0}% は p 0.9667、%DL_{CO} は p 0.1076 と有意差は無かった。

(FEV_{1.0}% は性別で有意差があった) 若年性・非若年性では VS は p 0.3359、FEV_{1.0}% は p 0.0049、%DL_{CO} は p 0.1691 と FEV_{1.0}% が若年性患者で有意に低かった。(ただし DL_{CO}/VA は非若年性患者で有意に低かった。) 喫煙習慣では VS は p 0.9402、FEV_{1.0}% は p 0.9366、%DL_{CO} は p 0.4158 と有意差が無かった。

一日喫煙本数、喫煙年数、喫煙開始年齢と重症度の単回帰分析では相関が認められなかった。一日喫煙本数、喫煙年数、喫煙開始年齢、発病年齢、罹病年数による重症度の予測を重回帰分析とステップワイズ回帰分析で行った。患者全体の重回帰分析では VS、FEV_{1.0}%、%DL_{CO} と適合度が悪かった。ステップワイズ回帰分析では FEV_{1.0}% = 44.336 - 0.43 × 喫煙年数となり p 0.0039、R² 0.036 だった。VS、%DL_{CO} は予測できなかった。男性患者の重回帰分析では VS =

12.445 - 0.034 × 発病年齢 - 0.226 × 喫煙開始年齢 + 0.135 × 喫煙年数 + 0.015 × 一日喫煙本数 + 0.051 × 罹病年数となり p 0.0284、R² 0.047 だった。ステップワイズ回帰分析では VS = 6.511 + 0.138 × 喫煙年数で p 0.0047、R² 0.043 で FEV_{1.0}% = 44.557 - 0.49 × 罹病年数となり p 0.0036、R² 0.046 だった。%DL_{CO} は予測できなかった。女性患者の重回帰分析では VS、FEV_{1.0}%、%DL_{CO} と適合度が悪かった。ステップワイズ回帰分析で%DL_{CO} = 72.645 - 0.856 × 一日喫煙本数となり p 0.02、R² 0.136 だった。VS、FEV_{1.0}% は予測できなかった。非若年性患者の重回帰分析では VS、FEV_{1.0}%、%DL_{CO} と適合度が悪かった。ステップワイズ回帰分析では FEV_{1.0}% = 44.875 - 0.423 × 罹病年数となり p 0.0125、R² 0.029 だった。VS と%DL_{CO} は予測できなかった。若年性患者では重回帰分析での適合度は悪くステップワイズ回帰分析でも VS、FEV_{1.0}%、%DL_{CO} は予測できなかった。

2. 罹病年数の重症度に対する影響

重症度には罹病年数も影響すると考えられるため喫煙習慣、性別、若年性・非若年性での分散を検討した。若年性患者は非若年性患者より罹病年数は長かった。非若年性患者は喫煙を継続している患者より断煙した患者の方が罹病年数が長かった。男性患者では断煙患者より喫煙継続患者の罹病年数が短かった。罹病年数と重症度は FEV_{1.0}% で患者全体が p 0.0017、R² 0.045 で男性患者が p 0.0011、R² 0.062 で非若年性患者が p 0.0071、R² 0.038 と相関をみとめたが女性患者と若年性患者では相関はなかった。VS、%DL_{CO} は相関がなかった。

3. 喫煙の発病年齢に対する影響

喫煙習慣と性別、若年性・非若年性による発病年齢を二元配置分散分析法で検討した。喫煙習慣と性別に有意差はなく交互作用も認められなかった。喫煙習慣、若年性・非若年性のそれぞれに $p < 0.0017$ 、 $p < 0.0001$ と有意差が認められたが交互作用はなかった。多重比較検定を行ったが喫煙習慣で分けた性別の各群で有意差はなかった。喫煙習慣で分けた若年性・非若年性の各群では非喫煙非若年患者と若年性患者の全ての群と有意差があり喫煙継続・断煙非若年性患者群と有意差を認めた。断煙非若年性患者と非喫煙・喫煙継続若年性患者と有意差があった。喫煙継続非若年性患者と断煙・喫煙継続若年性患者と有意差があった。次に喫煙習慣による発病年齢の分散を一元配置分散分析を用い検定した。喫煙習慣と性別では発病年齢には有意差は認められなかった。若年性患者は非若年性患者より発病年齢は若かった。

喫煙開始年齢・一日喫煙本数・喫煙年数と発病年齢を単回帰分析で検討した。患者全体と非若年性患者では一日喫煙本数が多いほど発病年齢は低く（患者全体；非若年性患者： $p < 0.0042$ 、 $R^2 < 0.04$ ； $p < 0.0352$ 、 $R^2 < 0.024$ ）喫煙開始年齢が早いほど発病年齢も低かった（ $p < 0.0202$ 、 $R^2 < 0.026$ ； $p < 0.0126$ 、 $R^2 < 0.034$ ）。しかし喫煙年数が長いほど発病年齢は高かった（ $p < 0.001$ 、 $R^2 < 0.294$ ； $p < 0.0001$ 、 $R^2 < 0.145$ ）。若年性患者では一日喫煙本数と、喫煙開始年齢、喫煙年数の全て発病年齢と相関がなかった。男性患者では一日喫煙本数が多いほど発病年齢は低い（ $p < 0.0205$ 、 $R^2 < 0.033$ ）喫煙開始年齢とは相関はなかった（ $p < 0.8960$ ）。喫煙年数が長いほど発病年齢は高かつ

た（ $p < 0.0001$ 、 $R^2 < 0.506$ ）。女性患者では一日喫煙本数と発病年齢は相関はない（ $p < 0.4954$ ）喫煙開始年齢が早いほど発病年齢は低かった（ $p < 0.0310$ 、 $R^2 < 0.111$ ）。喫煙年数と発病年齢に相関はなかった（ $p < 0.1527$ ）。発病年齢に対し重回帰分析を喫煙開始年齢、一日喫煙本数、喫煙年数で行った。患者全体では重回帰分析で発病年齢 = $20.105 + 0.730 \times$ 喫煙開始年齢 + $0.675 \times$ 喫煙年数 - $0.061 \times$ 一日喫煙本数となり $p < 0.0001$ 、 $R^2 < 0.511$ と適合性が良かった。（ステップワイズ回帰分析；発病年齢 = $16.877 + 0.784 \times$ 喫煙開始年齢 + $0.684 \times$ 喫煙年数で $p < 0.0001$ 、 $R^2 < 0.504$ ）男性患者は発病年齢 = $20.105 + 0.730 \times$ 喫煙開始年齢 + $0.675 \times$ 喫煙年数 - $0.061 \times$ 一日喫煙本数となり $p < 0.0001$ 、 $R^2 < 0.511$ と適合性が良かった。（ステップワイズ回帰分析；発病年齢 = $11.970 + 0.777 \times$ 喫煙開始年齢 + $0.799 \times$ 喫煙年数で $p < 0.0001$ 、 $R^2 < 0.576$ ）女性患者は発病年齢 = $34.792 + 0.582 \times$ 喫煙開始年齢 + $0.419 \times$ 喫煙年数 - $0.099 \times$ 一日喫煙本数となり $p < 0.0005$ 、 $R^2 < 0.322$ と適合性が良かった。（ステップワイズ回帰分析；発病年齢 = $33.246 + 0.603 \times$ 喫煙開始年齢 + $0.398 \times$ 喫煙年数で $p < 0.0002$ 、 $R^2 < 0.327$ ）非若年性患者は発病年齢 = $27.822 + 0.633 \times$ 喫煙開始年齢 + $0.553 \times$ 喫煙年数 - $0.046 \times$ 一日喫煙本数となり $p < 0.0001$ 、 $R^2 < 0.389$ と適合性が良かった。（ステップワイズ回帰分析；発病年齢 = $25.624 + 0.672 \times$ 喫煙開始年齢 + $0.556 \times$ 喫煙年数で $p < 0.0001$ 、 $R^2 < 0.355$ ）若年性患者は発病年齢 = $39.123 + 0.148 \times$ 喫煙開始年齢 + $0.120 \times$ 喫煙年数 + $0.057 \times$ 一日喫煙本数となり $p < 0.3509$ 、 $R^2 < 0.021$ と適合度が悪かった。（ステップワイズ回帰分析でも喫煙開始年齢、一日喫煙本数、喫煙年

数で発病年齢を予測できなかった。)

4. Hugh-Jones 分類と重症度の相関

HJ による重症度の分散を一元配置分散分析を用い検定した。VS で $p < 0.0002$ 、 $FEV_{1.0}\%$ で $p < 0.0001$ 、 $\%DL_{CO}$ で $p < 0.0009$ と全てで有意差を認めた。(女性患者と若年性患者では有意差が無かった。) HJ と重症度の相関を Kruskal-Wallis の検定を行ったところ同順位補正後 p 値が VS で 0.0022、 $FEV_{1.0}\%$ で 0.0047、 $\%DL_{CO}$ で 0.0047 と全てで相関を認めた。

D. 考察

(1) 今回のアンケート調査では、HMV 患者数は 10400 症例 (prevalence rate 推定人口 10 万対 10.4 人) と推計でき、過去数年間に症例数が更に増加しており、特に NPPV 症例数が急増傾向にあり、TPPV 症例数を大きく上回っていることが確認できた。HOT の普及率 (85%) に比べると、在宅 NPPV (32%)・在宅 TPPV (22%)・nCPAP (21%) の普及率は未だに低い傾向を示したが、ここ数年でこれらの在宅呼吸ケア症例数、および実施施設が確実に増加傾向にあることも明らかになった。

疾患別でみると、在宅 NPPV 症例では呼吸器系疾患の割合が多いのに対して、入院 NPPV および TPPV 症例では神経筋疾患の占める割合が多かった。

HMV 実施施設での診療体制に関しては、往診・訪問看護体制ともに TPPV 症例で高率に確保されていた。これは、NPPV 症例の場合、外来受診可能な症例が多いためと考えられ、両群間の差異が改めて明らかになった。また、NPPV・TPPV ともに訪問看護体制確保が往診を上回っており、訪

問看護実施施設の検討では、訪問看護ステーションが 55% と過半数を占めていた。在宅呼吸ケア領域における訪問看護および実施施設としての地域のステーションの普及が明らかになった。

入院 TPPV 症例の検討では、多くの施設に入院長期人工呼吸症例が存在する実態が明らかになった。これらの症例の中には、経済的問題、介護・診療体制などの支援体制が整備されれば、在宅に移行可能な症例が少なからず存在し、支援体制の更なる充実喫緊の課題である。

急性期 NPPV 症例の検討では、死亡例が前回の調査時よりも増加していた (19%→23%)。また侵襲的人工呼吸への移行が 27% あり、その内離脱例は 28% で他の 7 割以上の症例は、死亡・侵襲的人工呼吸継続例であった。急性期の転帰が前回に比べて悪い傾向を示したのは、NPPV の普及とともに、より重症例に適用された可能性、あるいは実施施設の増加に伴い、あまり習熟していない施設での導入が増加した可能性などが考えられる。

在宅 NPPV 死亡例の検討では、在宅死症例が 35% と前回の調査時よりも増加していた。今後も、在宅呼吸ケアのさらなる普及とともに在宅死症例が増加する可能性が考えられる。また、COPD 症例は症例数に比べ死亡例が多く、他疾患に比べて予後が悪いことが推測できた。

(2) 病期分類では 2 期で Hugh-Jones III 度以上が約 7 割を占め症状を有する重症の患者が対象だった。HJ 分類は VS、 $FEV_{1.0}\%$ 、 $\%DL_{CO}$ と正の相関があり I 度の患者は有意に重症度は低かった。

二元配置分散分析では喫煙習慣別の男女、若年性・非若年性の違いは%DL_{CO}には影響したがVSやFEV_{1.0}%には影響しなかった。一元配置分散分析では喫煙習慣や性別はVSやFEV_{1.0}%、%DL_{CO}に影響しないが若年性・非若年性はFEV_{1.0}%に影響した。喫煙患者では一日喫煙本数や喫煙年数、喫煙開始年齢が重症度に影響するかを単回帰分析で検討したが有意な相関はなかった。重回帰分析で一日喫煙本数や喫煙年数、喫煙開始年齢、抜錨年齢、罹病年数の重症度にたいする適合度を検討したが悪かったのでステップワイズ回帰分析を行った。患者全体ではFEV_{1.0}%と喫煙年数に相関が見られた。男性患者ではVSと喫煙年数に相関がありFEV_{1.0}%と罹病年数に相関があった。女性患者では%DL_{CO}と一日喫煙本数に相関があった。非若年性患者ではFEV_{1.0}%と罹病年数に相関があり若年性患者では相関はみられなかった。重症度にたいする罹病年数の影響を検討した。患者全体と非若年患者、男性患者では断煙患者が喫煙継続患者より罹病年数は長かった。性別では差はなく若年患者が非若年患者より罹病年数は長かった。罹病年数とVSや%DL_{CO}は相関が無かった。患者全体と非若年性患者、男性患者でFEV_{1.0}%と相関があった。以上より若年性患者では喫煙や罹病年数はVSやFEV_{1.0}%、%DL_{CO}に影響しないようだ。その他の患者でも喫煙習慣はVSに対する影響はあまりなく機能的重症度に影響するようである。発病年齢は性別では有意な差はないが非若年性患者では喫煙習慣で有意差がみられた。患者全体と非若年患者では一日本数が多いほど発病年齢が若く喫煙開始年齢が若いほど発病

年齢も若い。(ただし喫煙年数が長い人ほど発病年齢は遅かった。)若年性患者は全くこれらの関連はない。男性患者は喫煙本数が多いほど発病年齢は若く女性患者は喫煙開始年齢が若いと発病年齢も若かった。重回帰分析で一日喫煙本数、喫煙年数、喫煙開始年齢の発病年齢に対する適合度を検討したところ若年性患者以外は適合は良かった。このことより若年性患者以外は発病年齢に喫煙が影響していると考えられた。

E. 結論

(1) 今回の調査の結果、在宅ケア症例数および実施施設、特にNPPV症例が急増しているのが確認できた。入院TPPV症例の検討では、診療体制・在宅ケア資源・経済的支援の更なる充実が喫緊の課題と考えられた。また、急性期NPPV症例の検討で死亡例が前回の調査時よりも増えており、何らかの具体的な指針が必要と考えられた。(2) 肺気腫に対する喫煙の影響を検討した。若年性患者に対する喫煙の影響は見られなかった。喫煙は重症度(特に機能的重症度)に多少影響があと思われるが発病の早さに対する影響の方が強いと考えられた。しかし今回の対象患者は重症度の高い患者が多いため重症度と喫煙の影響がでなかった可能性があり軽症から中等症の患者も対象とした検討も必要と考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

チーム医療としての在宅人工呼吸—日本の実状—：日本呼吸管理学会誌 10:317-320, 2001.