

検討した結果、Control Groupと比較してStudy Groupでは、その日数が有意に長かった。それぞれのGroupにおいて、ある観察時点において、(100%-その時点での%)は増悪を起こさなかった症例の%を表している。

感冒の頻度 (図4)

Control Groupの方が感冒を複数回経験した頻度は多かった。Control Groupでは33%で、Study Groupでは50%の症例で感冒回数は0であった。しかし、群全体として感冒の頻度をWilcoxon testで検定すると、Study Groupでは感冒の頻度は有意に低値であった。

COPD疾患特異的QOLの評価 (図5-8)

試験開始時および試験開始9ヶ月以降の疾患特異的QOLをSGRQにて評価した。Control GroupではQOLの有意な変化は認めなかった (Total score: 44.3 ± 2.2 to 43.0 ± 3.0 , $P = NS$)。一方、Study Groupでは、Total score (40.0 ± 2.3 to 30.8 ± 2.5 , $P < 0.01$)にて4 point以上の低下を認め、臨床的に有意とされている改善を認め

た。さらに、すべての下層scoreにて統計学的に有意なQOLの改善を認めた ($P < 0.01$)。

呼吸機能および酸素飽和度の変化 (図9、10)

試験開始時および試験開始後12ヶ月 (試験終了時)の時点で、呼吸機能およびパルスオキシメーターで測定した酸素飽和度の変化を検討したが、Control Group/Study Group共に有意な変化は認めなかった。

考 察

PEACE studyの結果をまとめる。安定期の中等症以上のCOPD症例に対して、1年間のカルボシステイン継続投与により、増悪の回数が抑制され、また感冒回数も抑制された。さらに、SGRQにて評価したCOPD疾患特異的QOLが改善された。呼吸機能/酸素飽和度の有意な変化はControl Group/Study Group共に認められなかった。この結果は、COPD症例に対するカルボシステインの投与は、気管支拡張薬の投与と併用することによ

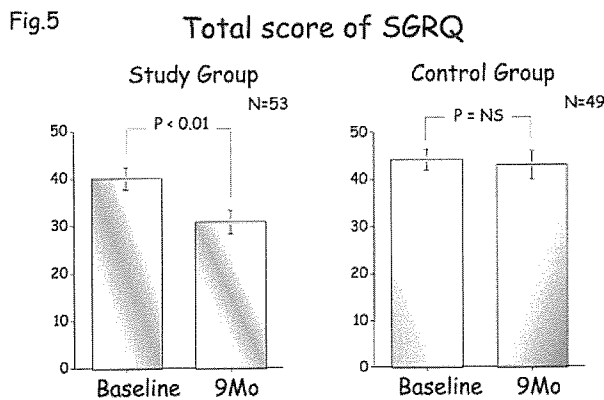


図5. SGRQ Total scoreの変化

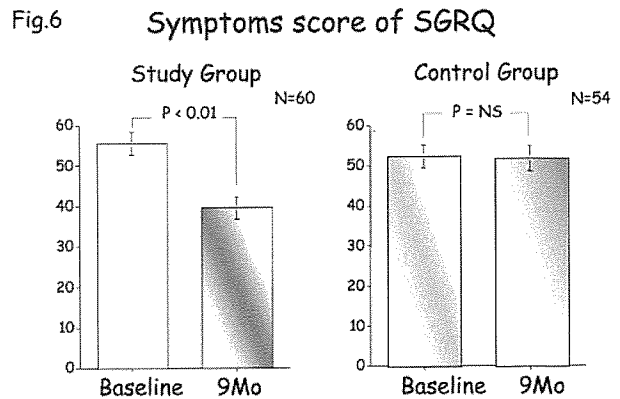


図6. SGRQ Symptoms scoreの変化

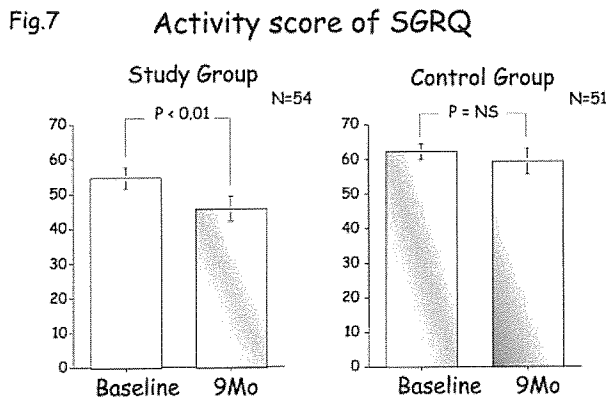


図7. SGRQ Activity scoreの変化

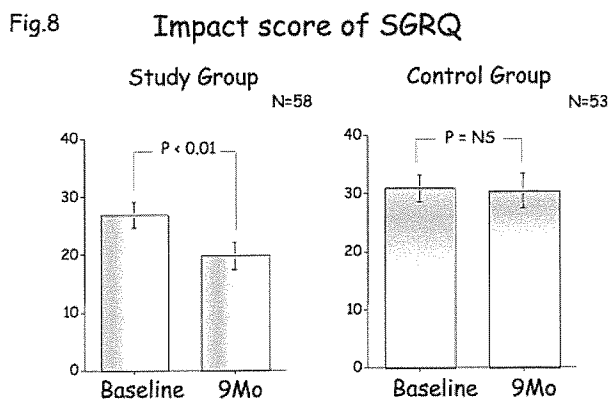


図8. SGRQ Impact scoreの変化

Fig.9

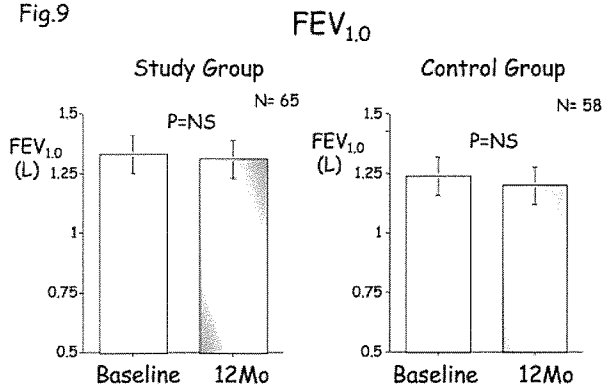


図9. 一秒量の変化

Fig.10

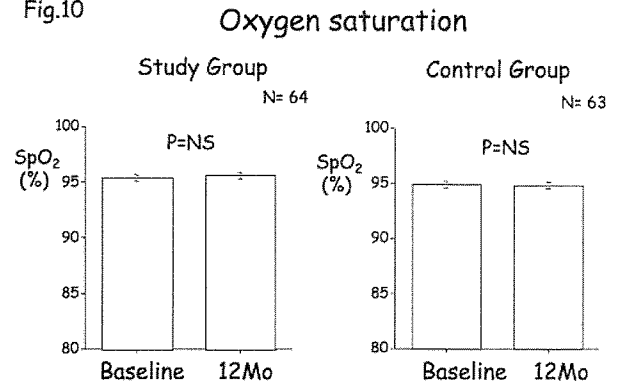


図10. 酸素飽和度の変化

り、気道感染の抑制/QOLの改善という点において、COPDの基礎的な治療薬として有用であることを示唆している。

COPDにおける増悪の原因/誘因に関しては、必ずしも明らかではないが、ウイルス感染を契機とした二次的な気道細菌感染は大きな要因となりうる。また、ウイルス感染を伴わない一次的な細菌感染、またウイルス感染とほぼ同時に起こりうる細菌感染も増悪の原因になりうる。他の増悪の原因としては、右心不全等も考慮されるべきであるが、臨床的には感染による増悪が重要と考えられる⁷⁾。

カルボシステインは、その作用機序としては去痰剤に位置づけられている⁸⁾。一般的に考えると、喀痰を伴う慢性気管支炎型のCOPDに対して、喀痰の切れを改善するという点で適応になりそうである⁹⁾。しかし、PEACE studyにおいては、対象症例を慢性気管支炎型のCOPDとはせず、単にCOPDとして、気腫型の症例も対象として、増悪の抑制効果が見られるかどうかを検討した。その結果、カルボシステインは感冒回数の減少、増悪回数の減少をもたらした。このことから、カルボシステインは気腫型のCOPDも対象症例として含めて、気道に対するウイルス感染/細菌感染を抑制することが示唆された。

カルボシステインは、in vitroの研究において、抗ウイルス作用/生体防御作用 (Bio-defense) を有することが示されている¹⁰⁾。感冒/急性上気道感染症の原因ウイルスとして、major typeのライノウイルスの関与は比較的大きいとされている。ライノウイルス感染は、肺炎球菌の感染を促進する。そのmajor typeのライノウイルスの気道上皮細胞における増殖に対して、カルボシステインは抑制的に作用することが示されている。

以前に、COPDを対象として、東北大学においてカルボシステインの臨床研究が実施されており、その結果は、カルボシステインの投与は、増悪および感冒回数を抑制するという点であった¹¹⁾。PEACE studyの結果は、多施設共同研究にて、その結果を確認することになった。さらに、PEACE studyでは、カルボシステインによるQOLの改善を認めている。

PEACE studyの問題点は、プラセボ投与群を設定した二重盲検比較試験ではなく、対照群として、以前からの治療を継続した群を設定したことである。しかし、本試験は多施設共同で行われ、74名の医師が担当した結果をまとめたものであり、その点からのバイアスは低いと思われる。また、脱落例も少数であり、試験結果の妥当性が伺える。さらに、日本と同時期に中国で施行されたPEACE studyにおいて、中国ではカルボシステインの二重盲検比較試験が施行されたが、日本とほぼ同様の結果を得ている (APSR 2006で発表)。増悪回数の減少、QOLの改善という点において、日本と同様の結果であった。以前の東北大学からの結果も考えあわせると、PEACE studyの結果は妥当なものであると考えられる。

本研究では、試験開始6ヶ月の時点において、Control Group/Study Group共に呼吸機能の変化は認められなかった。PEACE studyは1年間の試験であるが、長期間観察をすることにより、カルボシステイン投与により、中等症以上のCOPD症例における呼吸機能の経年的低下が抑制できる可能性もある。今後のさらなる研究が必要と考えられる。

SGRQのTotal scoreで4点以上の低下は、臨床的に有意なQOLの改善を意味している。Symptoms scoreは咳嗽/喘鳴を、Activity scoreは労作時呼吸困難の程度/6分間歩行試験での歩行距離を、Impact scoreは不安/う

つ状態を反映していると報告されている。本研究で、カルボシステイン投与によりSGRQのTotal scoreおよび下位のすべてのスコアの改善が認められたということは、カルボシステイン投与による呼吸器症状の改善が、ひいては全身性炎症をも改善したということを示唆している。COPD症例の生命予後には、呼吸機能障害の程度のみでなく、全身性炎症の指標である栄養指標（BMI）、骨格筋（運動筋）の機能も含まれる6分間歩行距離（6MD）、MMRCで評価した労作時呼吸困難の度を合わせた、全身的な評価がより関与してくるとされている。PEACE studyにおけるSGRQの改善という結果から考慮すると、労作時呼吸困難の度の改善、6分間歩行距離の改善が期待できる。カルボシステインによる呼吸器症状と同時の全身性症状の改善が、感冒回数の減少、増悪回数の減少に関与していることが推定される。

PEACE studyは、漠然とした感覚であるが、呼吸器の臨床医がCOPDにカルボシステインを使用すると、全身状態の改善が得られるという経験を、エビデンスとして示したことになると考えられる。

謝 辞

PEACE studyでは、下記の74名の先生方に御参加頂き、症例を集積し、症例の情報提供をして頂いたことに深謝する。また、著者人数の観点から、報告書の著者として、Board Memberの先生方のお名前のみとしました。

施設名と御参加頂いた先生方

(Board Member以外は五十音順)

千葉大学：

栗山 喬之、笠原 靖紀、川田奈緒子、黒須 克志、重田 文子、杉本 尚昭、巽 浩一郎、宮澤 裕和歌山県立医科大学：

一ノ瀬正和、赤松啓一郎、平野 綱彦、松永 和人、南方 良章、山縣 俊之

北海道大学：

西村 正治、小田島奈央、長井 桂、南須原康行、長谷川 大、別役 智子

東北大学：

山谷 睦雄、海老原 覚、大類 孝、久保裕 司、中山 勝敏、安田 浩康

東京大学：

長瀬 隆英、幸山 正、村山 芳武
埼玉医科大学総合医療センター：

三上 正志、上山 雅子、北村 和広、篠田 欣也、
柚 知行、水谷 英明、森山 岳、山本 和男
東京女子医科大学：

永井 厚志、青柴 和徹

順天堂大学：

福地義之助、植木 純、児玉 裕三、瀬山 邦明、
高橋 和久、守尾 嘉晃

信州大学：

久保 恵嗣、田名部 毅、津島 健司、藤本 圭作、
安尾 将法、山本 洋

京都大学：

三嶋 理晃、黄瀬 大輔、佐藤 篤靖、佐藤 晋、
寺田 邦彦、室 繁郎

久留米大学：

相澤 久道、大下 祐一、川山 智隆、古賀 丈晴
甘木朝倉医師会病院：

永瀨 義朗、光武 良幸

医療法人清和会長田病院：

木下 正治

国立病院機構大牟田病院：

岩田 安弘、松永 和子

済生会二日市病院：

力丸 徹

社会保険田川病院：

園田 浩之

参考文献

1. Tashkin DP, Cooper CB. The role of long-acting bronchodilators in the management of stable COPD. *Chest* 125:249-259, 2004.
2. Fukuchi Y, Nagai A, Seyama K, et al. Clinical efficacy and safety of transdermal tulobuterol in the treatment of stable COPD: An open-label comparison with inhaled Salmeterol. *Treat Respir Med* 2005;4:447-455.
3. American Thoracic Society. Pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1666-1682.
4. Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, et al. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1999;340:1941-1947.
5. Brusasco V, Hodder R, Miravittles M, et al. Health outcomes following treatment for six months with

once daily tiotropium compared with twice daily salmeterol in patients with COPD. *Thorax* 2003;58:399–404.

6. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987;106:196–204.
7. Sethi S. Infectious etiology of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 2000;117:380S–386S.
8. Rogers DF. Mucoactive drugs for asthma and COPD: any place in therapy? *Expert Opin Investig Drugs* 2002;11:15–35.
9. Allegra L, Cordaro CI, Grassi C. Prevention of acute exacerbations of chronic obstructive bronchitis with carbocysteine lysine salt monohydrate: A multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Respiration* 1996;63:174–180.
10. Yasuda H, Yamaya M, Sasaki T, et al. Carbocysteine inhibits rhinovirus infection in human tracheal epithelial cells. *Eur Respir J* 2006;28:51–58.
11. Yasuda H, Yamaya M, Sasaki T, et al. Carbocysteine reduces frequency of common colds and exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Am Geriatr Soc.* 2006;54:378–80.

当院におけるNPPV療法の現状－COPDを中心に

大阪府立呼吸器アレルギー医療センター 呼吸器内科
 児玉 昌身 石原 英樹 吉田 健史 阪谷 和世
 本多 英弘 大谷 安司 田村 慶朗 宍戸 克子
 宍戸 直彦
 国立病院機構近畿中央胸部疾患センター
 井上 義一 坂谷 光則

〔はじめに〕

1980年代はじめに筋ジストロフィーに対しNPPVが導入され日本でも1990年初め頃よりII型呼吸不全に対するNPPVによる管理が始まった。当院でも1994年12月にSPMAに対しNPPVを導入して以来163名、11疾患に導入している。慢性呼吸不全に対するNPPVは肺結核後遺症(以下Tb-seq)や脊椎後側弯症における予後やQOLに対する改善効果が認められており推奨される治療法となっている。一方、COPDにおいては急性増悪時の呼吸管理法としての有用性は認められているがNPPVを慢性安定期に導入することによる予後に対する効果は明らかになっていない。今回我々は当院でのNPPV患者の現状を検討するとともにCOPDの慢性安定期にNPPVとLTOTを導入した患者とLTOTのみを導入した患者の予後を比較することで後ろ向きではあるが予後に対する効果を検討した。

〔対象と方法〕

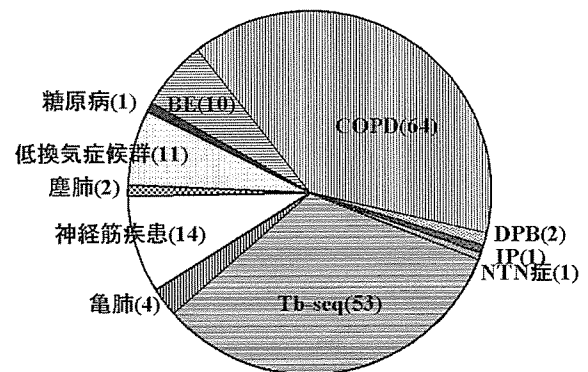
1994年より当院でNPPVを導入した患者を対象に基礎疾患や生存状況を調査した。肺結核後遺症についてはLTOT開始後の予後を調査した。COPDは1998年に行った予後調査の対象患者に1998年から作成しているCOPD患者データベースの登録患者を加えた計614名を対象とした。LTOTとNPPVを行った群(64名)とLTOTのみを行った群(550名)に分け予後を調査した。

統計学的検討はStatView-J 5.0でstudent-t検定、Kaplan-Meier法、log-rank検定を用いて行った。

〔結果〕

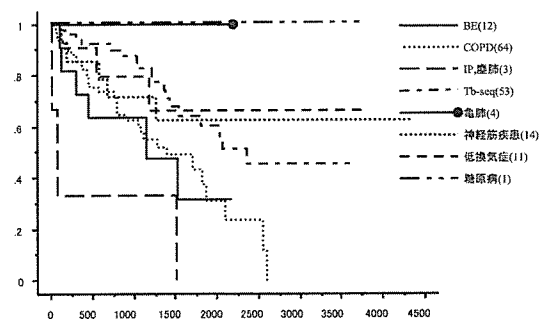
当院ではCOPD 64名、Tb-seq 53名がNPPVの大部分を占めていた。(図1)

図1.NPPVを実施した疾患(n=163)



神経筋疾患の生存曲線はtracheostomy positive pressure ventilation(TPPV)への移行を希望しなかった患者をふくめたためNPPV開始後数年間に生存率の低下が見られた。(図2)

図2. NPPV療法後の疾患別生存曲線



脊椎後側弯症（亀肺）のLTOT開始が最も早くその後短期間でNPPVの併用が必要となっていた。ついで気管支拡張症（以下BE）、Tb-seqの順にLTOT開始が早かった。COPDは最もLTOT開始が遅くNPPV導入も遅かった。BE,COPDではLTOT開始後3年程度でNPPVを導入されているのに対しTb-seqではLTOTのみで経過できる期間が長かった。LTOT,NPPV導入後の生存期間はTb-seq、脊椎後側弯症（亀肺）が長くBEの生存期間が短かった。（表1）

表1

	LTOT開始年齢	NPPV開始年齢	LTOT開始後生存期間	NPPV開始後生存期間
COPD(61) F 13(S:D=8:5) M 51(S:D=24:27)	66.1±8.0	69.8±7.5	2358.5±1310.8	927.7±641.6
Tb-seq(53) F 22(S:D=19:3) M 31(S:D=16:15)	61.1±9.8	67.3±8.1	3670.2±1872.9	1414.5±837.7
気管支拡張症(10) F 6(S:D=2:4) M 4(S:D=2:2)	58.9±13.1	61.7±11.9	1765.0±964.2	765.3±700.0
亀肺(4) F 3(S:D=3:0) M 1(S:D=1:0)	44.0±19.5	45.3±20.2	2096.0±415.2	1639.0±719.3
神経筋疾患(14) F 2(S:D=1:1) M 12(S:D=8:4)	—	55.2±14.4	—	1770.1±1101.9
低換気(11) F 6(S:D=5:1) M 5(S:D=3:2)	—	52.3±15.2	—	1315.5±1101.9

NPPVを実施したTb-seqの検討では生存患者のLTO開始年齢、NPPV開始年齢が有意に若かった。性別によるLTOT開始年齢、NPPV開始年齢に差は見られなかった。（表2）

表2

LTOT開始年齢		
生存(33)	死亡(18)	p-value
58.8±10.3	65.2±7.5	0.024
female(20)	male(31)	p-value
59.5±10.5	62.1±9.4	0.354
NPPV開始年齢		
生存(35)	死亡(18)	p-value
65.5±8.9	70.7±4.9	0.026
female(22)	male(31)	p-value
66.4±8.6	67.8±7.8	0.51

LTOT開始後の10年生存率は72.7%で生存期間中央値(MST)6131.7日と良好だった。（図3）NPPV開始後も5年生存率は60.3%、MST 2191日と良好であった。（図4）性別では女性の生存率がlog rank検定で有意差をもって良好であった。（図5）

COPDは614名のうち64名にNPPVを併用していた。患者全体では生死によるLTOT開始年齢に差は無かった。NPPVを併用した患者の生存率は実施しなかった患者より高かった。（NPPV併用51.6%、LTOTのみ30.0%）NPPV

図3. LTOT後の生存曲線

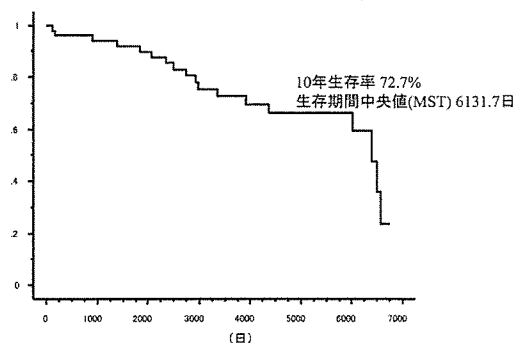


図4. NPPV療法開始後の生存曲線

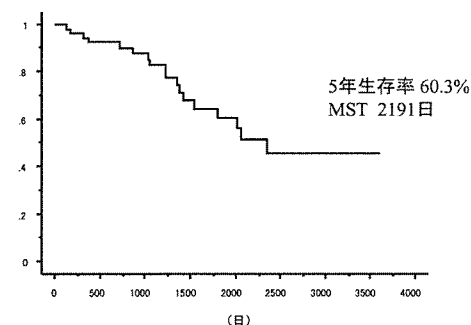
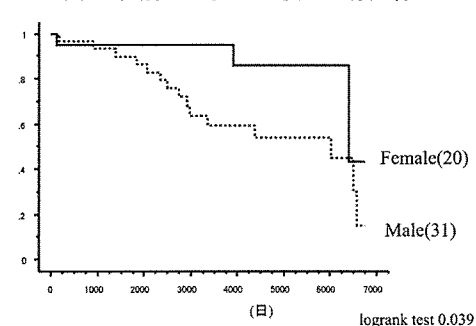


図5. 性別によるLTOT後の生存曲線



Vを併用した患者はLTOT開始年齢が65.9歳とLTOTのみの患者の71.2歳に比し若くLTOT後の生存期間もLTO Tのみの患者が1580日に対し2326日と長かった。（表3）

表3. COPD患者の比較

	生存	死亡
LTOT開始年齢	70.6±8.2	70.7±7.7
NPPV		
	実施(64)	非実施(550)
生存(198)	33	165
死亡(416)	31	385
LTOT開始年齢		
	LTOTのみ	LTOT+NPPV
LTOTのみ	71.2±7.6	65.9±8.1
LTOT+NPPV	71.2±7.6	65.9±8.1
p value	<0.0001	<0.0001

LTOT開始時の呼吸機能検査による比較ではNPPV併

用患者がFEV_{1.0}、FEV_{1.0}/VCp、FVC、%FVCで有意に低く重症であった。

(LTOT+NPPV:LTOT;FEV_{1.0} 0.59:0.78、FEV_{1.0}/VCp 19.4:26.4、FVC 1.72:1.94、%FVC 57.2:65.8)(表4)NPPV開始時の患者の状態はFEV_{1.0} 0.53L、%FEV_{1.0} 22.1%、Flecher-Hugh-Jones score 平均4.2、BMI 19.3、PaCO₂ 73.5torrとGOLD分類の最重症でBODE indexではQuartile 4 (5年生存率は20%以下) に分類される。(表5)NPPVを実施した患者の生死での比較ではLTOT開始年齢、NPPV開始年齢、Flecher-Hugh-Jones score、%DLCO、PaCO₂、PaO₂、pHに有意差は無かったが%FEV_{1.0}は有意に死亡群で低くFEV_{1.0}、BMIも低い傾向を認め死亡した患者はより重症であった。(表6)

表4.LTOT開始時の呼吸機能

	FEV1.0	FEV1.0/VCp
LTOT+NPPV	0.59±0.21(46)	19.4±6.6(45)
LTOT	0.78±0.40(320)	26.4±12.8(320)
p value	0.0024	0.0004

	FVC	%FVC	%DLCO
	1.72±0.53(46)	57.2±14.3(46)	48.8±20.6(27)
	1.94±0.64(320)	65.8±19.0(320)	52.1±20.7(302)
	0.0273	0.0034	0.4332

表5.NPPV開始時のCharacter

呼吸機能検査	
FEV1.0	0.53±0.23L
FEV1.0%	35.8±12.7%
%FEV1.0	22.1±9.2%
FVC	1.52±0.53L
%FVC	49.5±14.3%
%DLCO	43.5±24.1%
DLCO/VA	2.04±1.41
動脈血ガス	
PaCO ₂	73.5±17.7Torr
PaO ₂	72.0±15.6Torr
pH	7.337±0.072
F-H-J score	4.2±0.5
BMI	19.3±3.8

表6.NPPV実施した患者の比較

	LTOT開始年齢	NPPV年齢	BMI	FHJ	FEV1.0
生存(32)	67.1±8.4	70.7±7.7	20.2±3.6(20)	4.2±0.6(23)	0.60±0.28(19)
死亡(32)	65.0±7.5	69.0±7.2	18.3±2.3(18)	4.2±0.5(24)	0.46±0.14(20)
p-value	0.303	0.388	0.072	0.958	0.056

	%FEV1.0	%DLCO	PCO ₂	PO ₂	pH
	25.3±11.4(17)	38.2±25.0(7)	72.7±18.9(26)	74.9±13.9(23)	7.34±0.06(26)
	18.9±4.8(17)	49.7±23.7(6)	74.1±16.9(30)	69.4±16.7(30)	7.34±0.08(30)
	0.041	0.413	0.763	0.19	0.947

生存率はLTOTのみが5年生存率45.4%、MST 1682.5日とNPPVを併用した患者は5年生存率81.4%、MST 3227日とNPPVを併用することで有意に改善していた。(図6)

NPPV開始後の5生存率は37.4%でMSTは1491.7日であった。(図7)NPPVを併用した患者はLTOTのみの患者より若年者が多かったため年齢による生存率の向上も考えられた。このためNPPVを併用した患者を71歳(対象となったCOPDの中央年齢が70.6歳だった)で分け生存曲線を比較したところ71歳以上の患者の生存期間は有意差はないが短い傾向がみられ年齢の影響は否定できなかった。NPPV併用患者の生存に性別は影響しなかった。(図8)

図6.LTOT開始後のCOPDの生存曲線

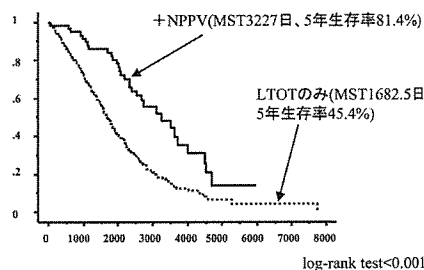


図7.NPPV療法開始後の生存曲線

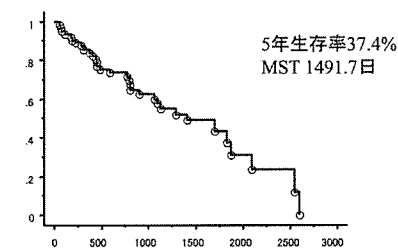


図8.LTOT開始年齢による比較

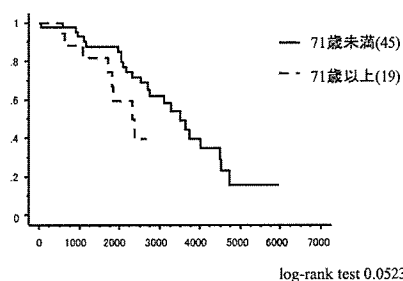
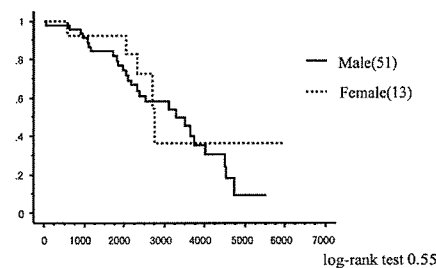


図8.性別による生存曲線



〔考 察〕

当院でもNPPVの主な適応疾患はTb-seqや脊椎後側弯症、神経筋疾患、COPDであったが肺胞低換気症なども含まれていた。NPPVを併用したTb-seqのLTOT開始後10年生存率は72.7%で5年生存率は90%だった。LTOTのみの患者の生存率は川上らの報告ではLTOT開始後5年生存率55%[1]、1996年に胸部疾患学会に報告した当院の結果ではLTOT開始後5年生存率44.0%でありNPPVを実施した患者の予後は著明に改善していた。NPPV開始後の5年生存率は60.3%でSimondsらの報告の90%[2]には劣るがNPPV開始前にLTOTを約6年間行っている事を考慮するとTb-seqにNPPV療法を導入することで予後の改善していると考えられる。

COPDの検討ではNPPV併用患者のLTOT開始後5年生存率が81.4%とLTOTのみの45.4%と比べ有意に良好であった。NPPV併用患者はLTOTのみの患者より重症ではあるが平均65.9歳と若かった。COPDのLTOT開始中央年齢(70.6歳)で2群に分け生存曲線を比較すると71歳未満の生存率が良好な傾向を認めた。Muir JFらはTPPV患者の生存率の検討で65歳以下であることを予後良好因子に挙げており今回のNPPV併用患者の生存率改善も年齢因子の影響を完全には否定できない。しかしながらRobertらの報告によるとTPPVを施行した安定期COPD 112名の検討ではTb-seqや神経筋疾患に比べると予後不良であったが5年生存率30%、10年生存率8%であった。[3]Muir JFらは1年以上TPPVを受けたCOPD 259名の5年生存率44%、10年生存率20%でLTOT単独より優れており予後良好因子は65歳以下、室内気でPaO₂>55mmHgを保てることと報告している。[4]これらの報告の結果は重症COPDに対する換気補助は予後の改善効果を示唆するものと考えられる。今回検討ではLTOT単独患者の5年生存率が45.4% (川上らの報告では42%[1])、NPPV併用患者のLTOT開始後5年生存率は81.4%、NPPV併用後5年生存率37.4%でありNPPVはTPPV時と同等の生存率を期待できると思われる。また今回の対象患者のNPPV開始時の状態をBartolome R.らの報告したBODE indexで分類[5]するとFHJ, BMI, %FEV₁の状態からほとんどがQuartile 4に分類されることとなる。彼らの生存曲線では52か月での生存率は約20%であることからNPPVの併用で有意に生存率が改善している。以上より慢性安定期COPD患者に対するNPPVは予後を改善する効果があると考えられた。

ではこれまでのNPPVの予後に対する検討で効果が明

らかとならなかった原因について考察してみる。まずNPPVによる臨床効果についてであるがLagerらの報告では50名のCOPDを含む276名の検討でNPPV開始1~2年後のPaO₂は改善しており入院日数の減少も認めるが36か月間の治療期間を継続できたのは55%だった。[6]SimondsらのCOPD 33名のUK retrospective studyでは5年間の観察でNPPVを継続できたのは43%だった。[7]Strumpfら(彼らは拘束性障害に対するNPPVでもよい結果を出せていない)の23名のCOPDに対するNPPVのrandomized crossover試験では息切れや呼吸機能検査、呼吸筋力、ABG、運動能力、睡眠状態のいずれにも有効ではなかったと報告しているが試験を完遂できたのは7名だけであった。[8]これらの検討ではNPPVの継続率が低く効果がないとしているがMeecham-Jonesらは18名のCOPDでLTOTのみとNPPVの併用の各3か月間の比較試験を行いNPPV併用は日中のPO₂の改善とPCO₂の減少を認め夜間のPO₂の低下を改善し睡眠の質も改善したと報告している。この試験の継続率は18人中14人と良好だった。[9]このように高い継続率はNPPVが効果を発揮するための重要な因子である可能性を示唆している。Wolframらは34名の高CO₂血症を伴うCOPDに高IPAPを適用することでABG、呼吸機能の改善が見られ2年生存率も86%と良好であったと報告している。(脱落は1名のみだった。)[10]一方LinらはCOPDに2週間LTOTのみとNPPVのみで有用性を比較したが呼吸機能検査、ABG、呼吸筋力に有意差はなくNPPV時に睡眠の質は悪化したと報告している。[11]この2試験の違いは適応したIPAPと考えられLinらは換気補助に十分なIPAPを適応できておらずNPPVの効果に影響したと思われる。NPPVを有効に行うためには換気設定が重要な因子と考えられ設定時にPaCO₂の減少、睡眠時低換気の改善、呼吸機能の改善などどの指標の改善を目標とするのがよいのかなどの検討も必要と思われる。次に予後に対する研究はCasanovaら(観察期間が1年と短く52名のCOPD(FEV₁<40%)でNPPV+LTOT, LTOTのみの両群の生存率が78%と良好。)[12]とCliniら(観察期間2年で90名のCOPD(FEV₁<1.5L)で生存率82%と両群良好)[13]のRCTがあるがいずれも有効性を証明できていない。しかしいずれも短期間の観察で生存率はLTOT単独患者も良好で有意差のつきにくい研究であった。以上のようにNPPVの有効性を検討するためには①NPPVの高い継続率②十分な観察期間③NPPVが適切な設定条件で行われていることが重要であると考えられる。今回の検討は後ろ向き研究であるためNPPVを長期に継続できたCOPDのみを対象としたので

継続率は90%を越えている。NPPVを併用したCOPDのNPPV開始後の平均観察期間は928±642日(52日-2604日)と長期の観察である。当院のNPPV導入時の目標はPCO₂の減少と睡眠時の低換気の改善である。入院管理下でこの目標が達成できる換気設定をみつけインターフェイスの工夫など快適にNPPVが行えるような環境を作り出している。また入院中NPPVの必要性やトラブル時の対処法の教育を行い在宅で管理できる地域医療ネットワークを構築し退院後も必要であればインターフェイスの調整や療養環境の問題を見つけるためのカウンセリングを行っている。これらの方法により有効なNPPVを長期間継続させることが今回の良好な長期効果を引き出したと考えられる。しかしながら今回の検討は後ろ向きでありNPPV併用患者は若年者が多かったこと、脱落した患者を除外していること、ABGの改善率、呼吸機能の改善などによる至適なNPPVの設定の検討ができていないなどの問題点がありさらなる検討が必要と考えられた。

【結 論】

NPPVは多疾患の高CO₂血症を伴う呼吸不全に対して導入することが可能であった。当院のTb-seqでもNPPV療法により有意に生存率が改善していた。COPDにおいてもNPPVを継続できた患者では生存率の改善が見られ予後を改善する効果が期待される。

文献：

- 1) 合田晶、川上義和.在宅酸素療法実施症例(全国)の調査結果について.厚生省特定疾患呼吸不全調査研究班 平成4年度研究報告書15-20
- 2) Simonds AK, Elliott MW. Outcome of domiciliary nasal intermittent positive pressure ventilation in restrictive and obstructive disorders. *Thorax* 1995; 50:604-9
- 3) Robert D, Gerard M, et al. Ventilation mécanique à domicile des insuffisants respiratoires chroniques. *Rev Fr Mal Respir* 1983; 11:923-936
- 4) Muir JF, et al. Survival and long-term follow-up of tracheostomized patients with COPD treated by home mechanical ventilation. A multicenter French study in 259 patients. French Cooperative Study Group. *Chest*. 1994; 106(1):201-9
- 5) Bartolome R. et al The Body-Mass Index, Airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise Capacity Index in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2004; 350(10):1005-11
- 6) Leger P. Nasal intermittent positive pressure ventilation. Long term follow-up in patients with severe chronic respiratory insufficiency. *Chest* 1994; 105:100-105.
- 7) Simonds AK. Long-term ventilation in obstructive ventilatory disorders. *Respir Care Clin N Am*. 2002; 8(4):533-44.
- 8) Strumpf DA. Nocturnal positive pressure ventilation via nasal mask in patients with severe COPD. *Am Rev Respir Dis*. 1991; 144:1234-39.
- 9) Meecham-Jones DJ. Nasal pressure support ventilation plus oxygen compared to oxygen therapy alone in hypercapnic COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995; 152:538-544.
- 10) Wolfram Windisch. Outcome of Patients With Stable COPD Receiving Controlled Noninvasive Positive Pressure Ventilation Aimed at a Maximal Reduction of Paco₂. *Chest*. 2005; 128:657-662.
- 11) Lin CC. Comparison Between nocturnal nasal positive pressure ventilation combined with oxygen therapy and oxygen monotherapy in patients with severe COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:353-358
- 12) Ciro Casanova, Bartolome R. Long-term Controlled Trial Nocturnal Nasal Positive Pressure Ventilation in Patients With Severe COPD. *Chest* 2000; 118:1582-1590
- 13) E. Clini. The Italian multicentre study on noninvasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J*. 2002; 20:529-538

COPDの急性増悪における急性期NPPV施行症例の短期および長期成績に関する研究

公立陶生病院 呼吸器・アレルギー内科

谷口 博之 近藤 康博 木村 智樹 西山 理
加藤 景介 片岡 健介

はじめに

COPDの急性増悪における急性期非侵襲的陽圧人工換気療法（noninvasive positive pressure ventilation:以下NPPV）の有効は、多くの臨床研究により証明され、Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)では、挿管の回避、挿管人工呼吸管理に伴う肺炎を中心とする院内感染の減少、死亡率の減少に有効な推奨療法と結論付けられている¹⁾。しかしながら、本邦においてはCOPDの急性増悪における多数例での検討はなされておらず、長期成績については国際的にもその検討は限られている^{2,3,4)}。

今回われわれは、公立陶生病院にてCOPD急性増悪に対し急性期NPPVを初回導入症例における患者背景と急性期NPPV効果、その後の長期効果を検討した。

対象と方法

1996年4月1日より2005年3月31日の9年間に、COPD急性増悪により、公立陶生病院呼吸器・アレルギー内科病棟および病棟併設RCUにて急性期NPPVを初回導入した症例を対象とした。患者背景の検討に加え、急性期NPPV導入時の、血液ガスや呼吸数、呼吸困難度（Borg scale）の推移、挿管回避率、生存率を検討した。また、生存例においては、退院後の長期経過を検討した。

急性増悪とは、労作時呼吸困難、咳嗽、喀痰といった慢性的の症状が、日常の変動幅を超えて悪化し管理に変更を要する状態、とした⁵⁾。また、急性期NPPVの導入基準は、GOLDの基準に準じ、1)呼吸補助筋の使用と奇異性呼吸を伴う呼吸困難、2)pH<7.35かつPaCO₂>45mmHgを満たす呼吸性アシドーシス、3)呼吸回数>25回/分で、通常を上回る中等度から高度な呼吸困

難、の2項目以上を満たす場合とした。NPPVには、専用機種を用い可能な限りモニター機能が充実しFIO₂設定が可能なBiPAP Vision®を使用した。呼吸不全が進行性に悪化する場合など、適宜挿管人工呼吸管理に移行した。急性期NPPVは、病状改善後離脱することを基本とし、在宅NPPV導入は、急性期NPPV離脱困難な場合、急性増悪を繰り返す場合、安定期高炭酸ガス血症の症状を認める場合、などとした。

群間の有意差検定はMann-Whitney U検定を、生存曲線はKaplan-Meier法を、その群間比較にはLog-rank

Table 1 Baseline characteristics before exacerbation

	All	NPPV Failure
N	62	4
Age, yr	74.6 ± 8.0	76.5 ± 10.8
Gender, male/female	45/17	3/1
Body mass index, kg/m ²	19.5 ± 4.3	17.6 ± 4.2
% FEV ₁ , Post-bronchodilator	36.6 ± 14.7	29.3 ± 10.8
Modified MRC score	3.8 ± 0.8	4.0 ± 0.8
LTOT, yes/no	19/43	1/3

* The results are shown as means ± SD

Table 2 Patients' characteristics at exacerbation

	All	NPPV Failure
N	62	4
Impaired mental status, yes/no	10 / 52	1 / 3
Heart rate	99.9 ± 17.1	93.5 ± 11.4
Respiratory frequency	28.4 ± 7.6	30.8 ± 3.0
Blood pressure, systolic	148 ± 24	127 ± 4.6
pH	7.29 ± 0.07	7.33 ± 0.08
PaO ₂ , mmHg	82.6 ± 66.2	72.1 ± 14.5
PaCO ₂ , mmHg	71.5 ± 15.9	65.3 ± 18.2
WBC	8405 ± 3892	8850 ± 3319
Hb	13.2 ± 1.9	12.8 ± 2.1
CRP	7.2 ± 7.9	4.9 ± 1.6
TP	6.4 ± 0.7	5.9 ± 0.7
ALB	3.8 ± 0.5	3.6 ± 0.4
BUN	19.7 ± 10.7	11.4 ± 2.4
Cr	0.7 ± 0.3	0.6 ± 0.2
AST	113 ± 367	17 ± 4
ALT	77 ± 260	15.0 ± 7.7

* The results are shown as means ± SD, unless otherwise indicated.

Figure 1 Short term effects of NPPV at exacerbation

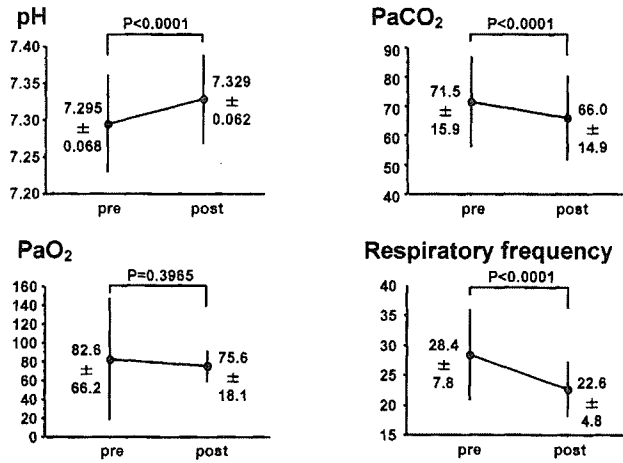


Figure 2 Outcome of acute exacerbation of COPD treated by NPPV

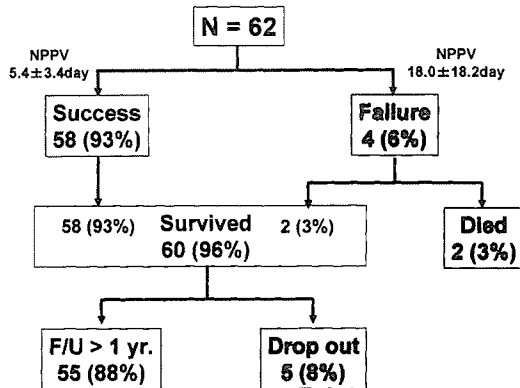


Table 3 Characteristics at discharge of 55 patients

N	55	
Age, yr	74.2 ± 7.8	(50-87)
Gender, male/female	41/14	
Body mass index, kg/m ²	19.8 ± 4.2	(14.5-33.3)
LTOT, yes/no	20/35	
PaO ₂ , mmHg	74.1 ± 12.5	(52.4-105.6)
PaCO ₂ , mmHg	48.7 ± 8.1	(33.5-71.8)
pH	7.40 ± 0.04	(7.32-7.49)
Postbronchodilator FEV ₁ , %predicted	35.9 ± 14.8	(15.6-72.0)
MMRC dyspnea scale	1.8 ± 0.8	(0-3)

*The results are shown as means ± SD

testを用いた。

結果

初回急性期NPPV導入成績

症例は62例で、患者背景は、年齢74.5±8.0歳、男性45例、女性17例、body mass index(BMI)19.5±4.3kg/m²、気管支拡張剤吸入後%FEV_{1.0} 36.6±14.7%、Modified

MRC(MMRC) score 3.8±0.8、在宅酸素療法は19例(30.6%)に施行されていた (Table 1)。急性増悪入院時の病態では、脈拍99.9±17.1回/分、呼吸数28.4±7.6回/分、収縮期血圧148±24mmHg、pH7.29±0.07、PaO₂ 82.6±66.2mmHg、PaCO₂ 71.5±15.9mmHgで、意識障害は10例に認めた (Table 2)。NPPV導入前と2時間後の比較検討では、IPAP 12.5±3.0(8-20)cmH₂O、EPAP 4.6±0.9(3-8)cmH₂OのNPPVの設定で、pHは7.295±0.068から7.329±0.062(P<0.0001)へ、PaCO₂は71.5±15.9mmHgから66.0±14.9mmHg(P<0.0001)へ、呼吸数28.4±7.8回/分から22.6±4.8回/分(P<0.01)へと有意に改善した (Figure 1)。

NPPV成功は58例(93%)で、NPPV装着期間は5.4±3.4日であった。NPPV失敗は4例で、平均年齢76.5±10.8才、男性3例/女性1例、BMI 17.6±4.2kg/m²、気管支拡張剤後%FEV_{1.0} 29.3±10.8%、MMRC score 4.0±0.8、在宅酸素療法1例で、急性増悪時のpHは7.33±0.08、PaCO₂は65.3±18.2mmHg、呼吸数30.5±3.0回/分と、背景および増悪時データで成功例との間に有意差を認めなかった。失敗4例のNPPV装着期間は18.0±18.2日、2例が挿管に移行し生存、2例が挿管拒否にて、挿管に移行せず死亡した。

長期成績

生存60例のうち退院後1年以上の経過観察は55例で可能であった (Figure 2)。退院時の患者背景は、年齢74.2±7.8才、男性41例、女性14例、BMI 19.8±4.2(14.5-33.3)kg/m²、在宅酸素療法20例、pH 7.40±0.04(7.32-7.49)、PaCO₂ 48.7±8.1(33.5-71.8)mmHg、PaO₂ 74.1±12.5(52.4-105.6)mmHg、%FEV_{1.0} 35.9±14.8(15.6-72.0)%, MMRC score 1.8±0.8(0-3) (Table 3)。再入院までの中間期間7.4ヶ月、再度急性期NPPV導入までの中間期間21.7ヶ月 (Figure 3)、中間生存期間(MST)は79.5ヶ月であった (Figure 4)。在宅NPPVの導入は16例で、初回急性増悪後平均25ヶ月で導入されており、導入群のMSTは73.4ヶ月で非導入群と生存期間に有意差を認めなかった。在宅NPPV導入からの中間生存期間57.0±22.0ヶ月であった。

考案

今回のわれわれの検討では、急性期NPPVの挿管回避率は94%であった。欧米で行われた無作為比較試験での

Figure 3 Kaplan-Meier plot showing readmission and re-introduction of NPPV in patients with COPD who survived an exacerbation treated by NPPV

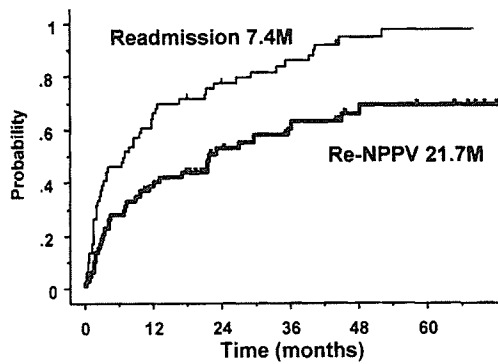
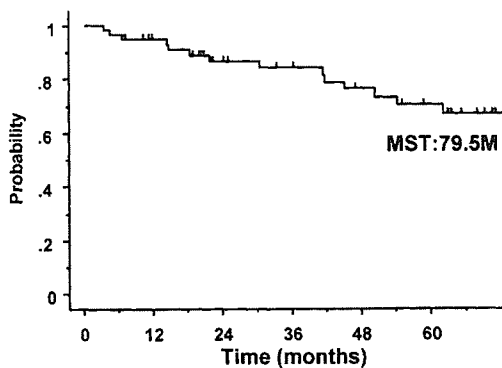


Figure 4 Kaplan-Meier plots in patients with COPD who survived an exacerbation treated by NPPV



挿管回避率は、ICUでは75–94%、一般病棟では85–100%と報告されている⁶⁾。今回の市中病院における平均年齢74.5歳と高齢者を対象とした検討での挿管回避率94%という成績は、欧米の成績と遜色ない良好な成績といえよう。

一般的に、NPPVの成功の予測因子としては、若年、重症度が低い(APACHE score等)、精神的に落ち着いており協力可能、人工呼吸器に同調している、エアリークが少ない、歯が揃っている、中等度の高炭酸ガス血症(45 mmHg < PCO₂ < 92 mmHg)、中等度の酸血症(7.10 < pH < 7.35)、導入2時間以内にガス交換、心拍数、呼吸回数数の改善、等が報告されているが⁷⁾、今回のわれわれの検討では、失敗例が4例のみと少ないため統計学的な差を認められなかった。

急性増悪における急性期NPPVの有効性の検討に比べ、急性期NPPV施行例のその後の長期経過の検討は限られる。Confalonieri²⁾らは急性期NPPVを施行したCOPD急性増悪24例を検討し、1年生存率は71%と報告している。Plant³⁾らは、COPD急性増悪例の、NPPV施行例と通

常治療のみのNPPV非施行例の無作為比較試験を行い、NPPV施行118例(平均年齢69歳)のMSTは、16.8ヶ月で、NPPV非施行118例(平均年齢69歳)のMST13.4ヶ月と有意差がなかったと報告している。Chura⁴⁾のNPPV離脱110例の検討では、再入院までの中間期間は57日、1年での再入院率は79.9%、MSTは411日で、1年生存率は50.9%であった。これらの結果は、急性増悪後の経過が必ずしも良好でないことを示している。

これに対し、われわれの検討では、再入院までの中間期間は7.4ヶ月、再度急性期NPPVまでの中間期間は21.7ヶ月、MSTは79.5ヶ月と、従来の報告と比べ極めて良好な成績であった。また、経過中在宅NPPVは平均25ヶ月で16例(29%)に導入されており、在宅NPPV例の初回NPPV導入急性増悪退院後からのMSTは73.4ヶ月と、在宅NPPV非導入例と生存期間で有意差を認めず、在宅NPPV導入後のMSTも57.0ヶ月と、良好であった。われわれの施設では、急性増悪入院時にも積極的にリハビリテーションを導入し、外来においてもリハビリテーションを行うよう努めている。在宅NPPVについては、COPDにおける有効性については議論のあるところであり⁷⁾、われわれの施設でも急性期NPPV離脱困難例、頻回の急性増悪入院、高炭酸ガス血症による自覚症状を認める症例に対してのみ導入されている。今回の良好な長期成績は、急性期NPPVの高い挿管回避率に加え、安定期に、リハビリテーションや、在宅NPPVの導入、繰り返し充実した急性期医療を受けられる保険制度の影響等が考えられる。

結 論

COPD急性増悪における急性期NPPV療法は、挿管回避および救命に有効である。急性期および慢性期NPPV療法の充実がCOPDの長期予後を改善する可能性がある。

参考文献

- 1) NHLBI/WHO global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD) workshop summary. Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 163:1256–1276, 2001
- 2) M. Confalonieri, P. Parigi, A. Scartabellati, S. Aiolfi, S. Scorsetti, S Nava, L. Gandola. *Noni*

- nvasive mechanical ventilation improves the immediate and long-term outcome of COPD patients with acute respiratory failure. *Eur Respir J* . , 9, 422–430, 1996
- 3) P K Plant, J L Owen, M, W Elliott. Non-invasive ventilation in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: long term survival and predictors of in-hospital outcome. *Thorax* 56: 708–712. 2001
 - 4) C M Chu, V L Chan, A W N Lin, I W Y Wong, W S Leung, C K W Lai. Readmission rates and life threatening events in COPD survivors treated with non-invasive ventilation for acute hypercapnic respiratory failure. *Thorax* 59: 1020–1025. 2004
 - 5) Celli BR, MacNee W, ATS/ERS task force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J*. 2004; 23: 932–46.
 - 6) P K Plant, M W Elliott. Chronic obstructive pulmonary disease v 9: Management of ventilatory failure in COPD. *Thorax* 58: 537–542. 2003
 - 7) Mehta S, Hill NS. State of the Art: Noninvasive ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 163: 540–577, 2001

長期NPPV症例の終末期呼吸管理に 関する研究－希望と実際

国立病院機構・南京都病院
坪井 知正
大阪回生病院睡眠医療センター
大井 元晴

はじめに

非侵襲的人工呼吸（noninvasive positive pressure ventilation：NPPV）は、慢性呼吸不全の急性期および長期在宅人工呼吸として、現在、本邦でも広く用いられるようになってきている^{1)～3)}。肺結核後遺症やCOPD症例において、長期NPPVにより病状が安定し急性増悪の回数（入院回数）が減少することが報告されている³⁾。しかし、長期NPPV症例においても、気道感染や過労が誘因となり急性増悪をきたすことは避けられず、こうした急性増悪時に侵襲的人工呼吸に踏み切った場合の治療成績があまり良くないことも知られている³⁾。特に長期気管切開下人工呼吸（TPPV）に移行した症例の大半が入院治療でベッド上かその周囲の生活となり、平均的には生命予後やQOLが著しく損なわれることになる³⁾。とはいえ、在宅で高いQOLを維持し満足度の高い生活が可能となる症例もないわけではない。このため、呼吸管理に関する最終的判断はまず患者そして家族に委ねられることになる。

患者は急性期には的確な判断ができないことが多いため、欧米では、あらかじめ患者や家族の意向：Advanced directive（事前指示）を安定期に聴取することが推奨されている⁴⁾。わが国では、このAdvanced directive（AD）が十分には普及していないのが実情で、急変時に患者本人の意思が確認できない時には主として家族の意向にそって呼吸管理がなされることが多いように思われる。しかし、家族の意向が患者の意向と同じであるとは限らず、また、家族の意向にそう呼吸管理が許される法的根拠も曖昧といえる⁴⁾。

本報告書において、最初に、京都大学の関連施設を中心に1999年から2001年にアンケートの形で聴取した呼吸管理の希望（AD）の結果を報告し、次に、当時の希望

と実際に行われた呼吸管理方法を比較する。

対象と方法

1999年から2001年までに、京都大学呼吸器内科、国立病院機構東京病院呼吸器科、国立病院機構南京都病院呼吸器科、京都南病院呼吸器科、大津赤十字病院呼吸器科、兵庫県立塚口病院呼吸器科、京都堀川病院呼吸器科、豊郷病院呼吸器科において、急性増悪時や慢性衰弱時（終末期）におけるADを、患者本人・家族・主治医に対してアンケートの形式で聴取した長期NPPV88症例のうち、追跡調査しえた74症例を対象とした。74症例の内訳は、肺結核後遺症55例（家族あり43例、家族なし12例）、脊椎後側弯症4例（家族あり3例、家族なし1例）COPD 7例（家族あり7例、家族なし0例）、神経筋疾患4例（家族あり3例、家族なし1例）、その他4例（家族あり3例、家族なし1例）であった。患者・家族・主治医に対して行ったADのアンケート内容は以下に示す。

1. 安定していた状態から急に呼吸状態が悪化した場合、あなたは次のどの治療を望まれますか？
 - (1)鼻マスク人工呼吸と点滴など可能なかぎりの治療をしても改善しない時は、一時的に、のどにチューブを入れたり（気管挿管下人工呼吸）、のどを切開して（気管切開下人工呼吸）の人工呼吸をして欲しい。
 - (2)点滴など可能なかぎりの治療をして、鼻マスク人工呼吸以上の侵襲的な人工呼吸は望まない。
 - (3)わからない。
2. 鼻マスク人工呼吸をしても、年余を経て、徐々に呼吸状態が悪化していった場合、あなたは次のどの治療を望まれますか？

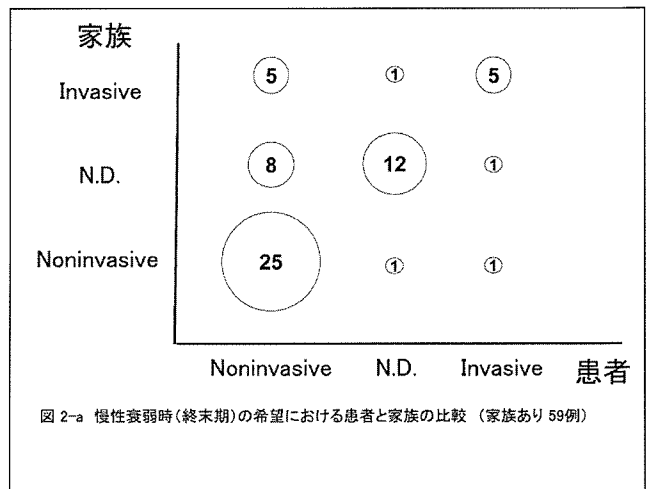
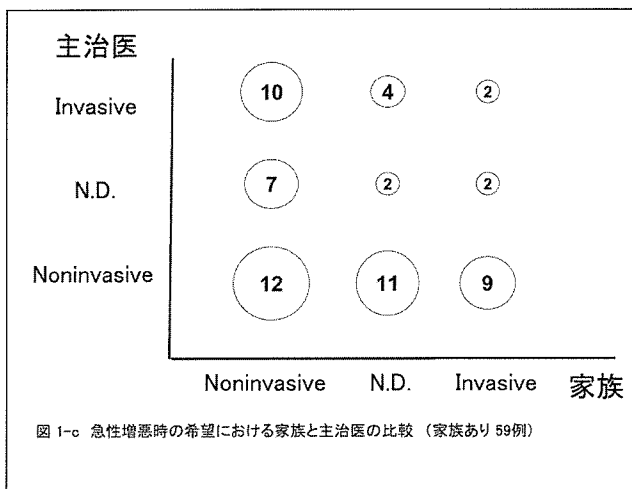
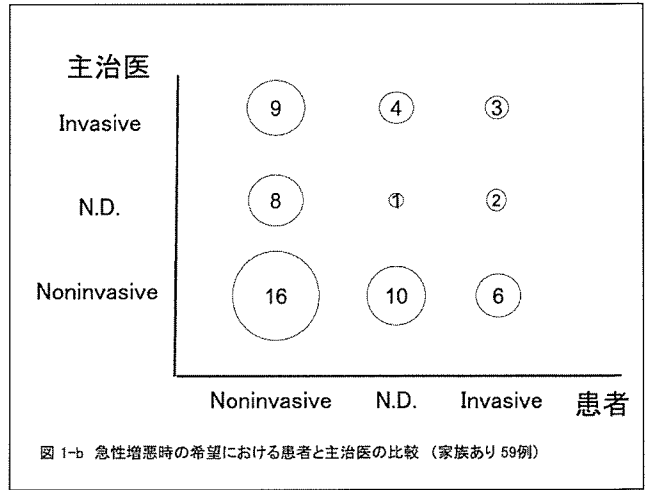
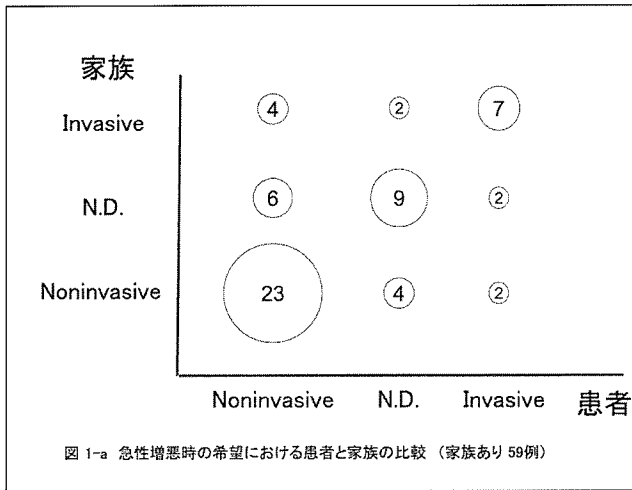
- (1)少しでも長生きできるなら、のどを切開して（気管切開下人工呼吸）の人工呼吸に治療法を変更して欲しい。
- (2)鼻マスク人工呼吸を続け、それ以上の侵襲的な治療は望まない。
- (3)わからない。

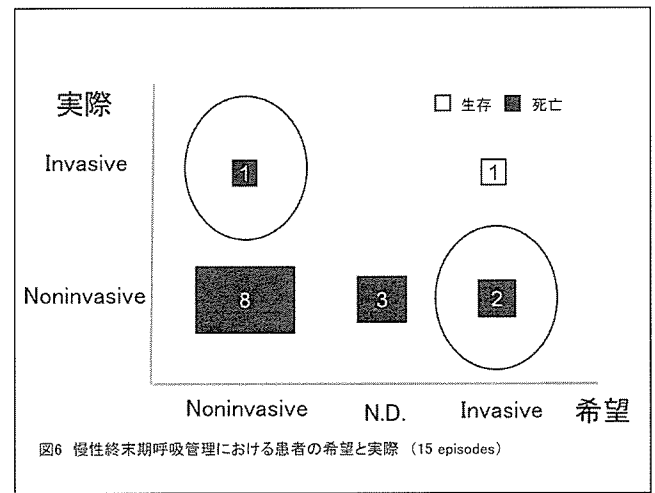
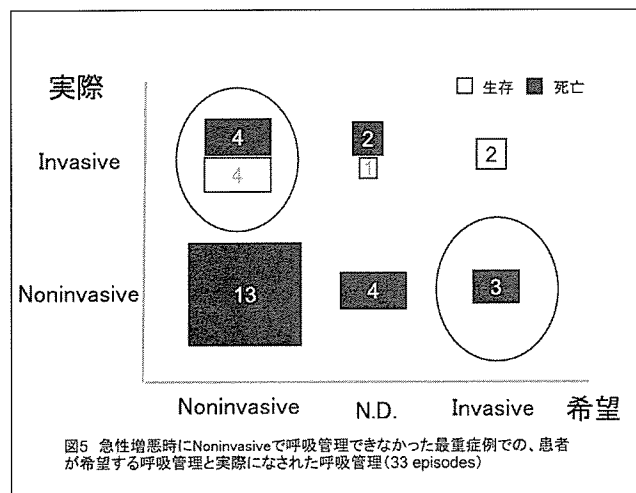
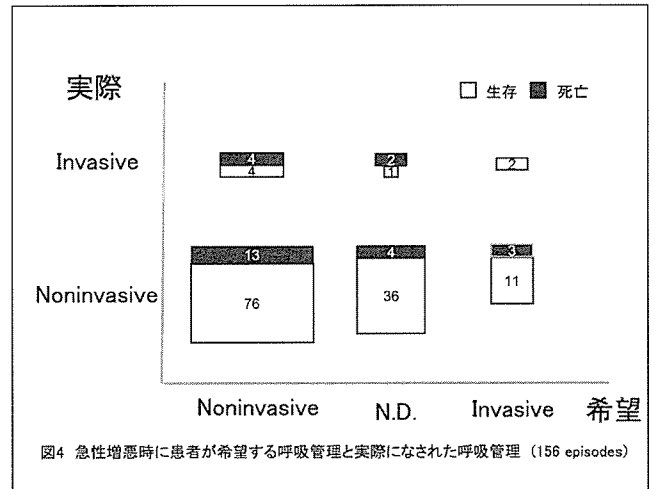
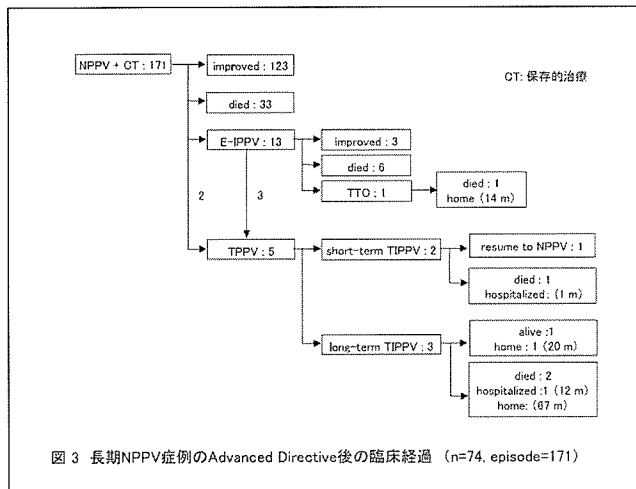
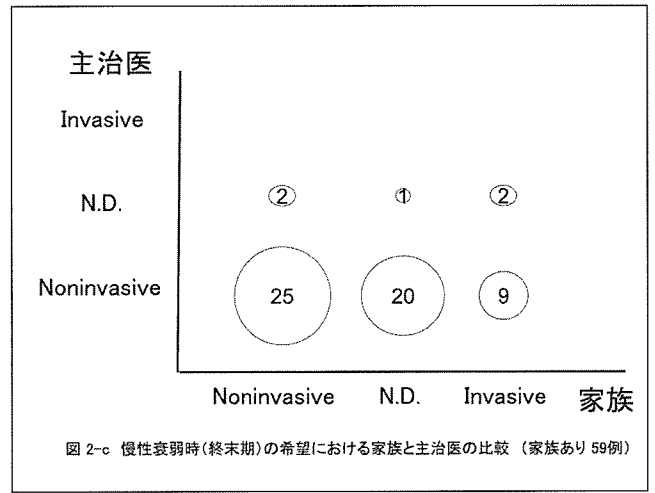
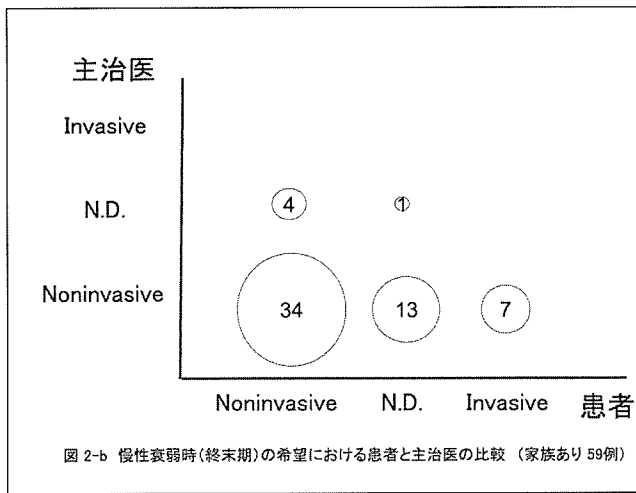
実際に行われた呼吸管理方法の追跡調査は、2006年10月から12月にかけて、外来および入院患者記録と主治医への面接を通じて、入院エピソード、呼吸器系急性増悪入院エピソードおよび終末期の各々における呼吸管理方法とその効果・転帰を調査した。死亡原因に関しても調査した。また、1999年から2001年の最も遅い時期に聴取した呼吸管理に関する希望と、その後の増悪期に実際になされた呼吸管理方法を比較し、さらに、希望していた呼吸管理方法と実際になされた呼吸管理法が異なる場合はその理由を調査した。

結 果

急性増悪時における呼吸管理の希望を、家族のある59症例において、患者、家族、主治医で比較した（図1-a、b、c）。患者と家族の希望の一致率が高かった。患者・家族・主治医で希望が一致したのは11症例（侵襲的人工呼吸2例、NPPVまで9例）のみであった。家族のない15症例では、侵襲的人工呼吸を希望する患者は一人もいなかった。慢性衰弱時（終末期）における呼吸管理の希望を、家族のある59症例において、患者、家族、主治医で比較した（図2-a、b、c）。やはり、患者と家族の希望の一致率が高かった。患者・家族・主治医で希望が一致したのは23症例（NPPVまで23例）あった。急性増悪時と同様に家族のない15症例では、侵襲的人工呼吸を希望する患者は一人もいなかった。

長期NPPV症例のAD後の臨床経過は、入院および在宅死が207エピソードあり、うち急性期および慢性期を含む呼吸器系増悪は171エピソードあった。43症例が死亡していた。呼吸器系増悪後の臨床経過を図3に示す。





171エピソードのうち132エピソードはNPPVと追加した一般的治療で改善し長期NPPVにもどった。33エピソードはNPPVのまま死亡した。15エピソードで侵襲的人工呼吸がなされた。挿管人工呼吸は13エピソードでなされ、3例が回復し長期NPPVに戻り、6エピソードが挿管人工呼吸下に死亡し、1エピソードが気管切開された自発

呼吸 (TTO) となり、3エピソードがTPPVとなった。最初からTPPVになった2例を含めると5エピソードがTPPVとなったが、1エピソードが短期間に改善しレティナ下の長期NPPVに戻り、1エピソードが短期間に死亡し、3エピソードが1ヶ月間以上の長期TPPVに移行した。長期TPPV中の1症例は24時間のTPPVとなりベッ

ト上の生活で入院を継続したが、2症例は在宅呼吸管理が可能であった。死亡43症例の死因は、呼吸不全31例、心不全1例、脳血管障害2例、肝細胞癌2例、悪性リンパ腫1例、イレウス後敗血症1例、大腸癌・癌性腹膜炎1例、喉頭癌1例、急変死（不明）3例であった。在宅死が6例あった。

ADと実際になされた呼吸管理の比較に関しては、急性増悪時と慢性衰弱時に分けて解析した。急性増悪は156エピソードあり、慢性衰弱は15エピソードあった。

急性増悪時の患者の希望と実際に関しては、NPPVまでを希望していた症例で97エピソードの増悪があり、89エピソードがNPPVで管理され76エピソードが生存し13エピソードが死亡し、8エピソードが侵襲的人工呼吸を施行され4エピソードが生存し4エピソードが死亡した。希望が明確でなかった症例で43エピソードの増悪があり、40エピソードがNPPVで管理され36エピソードが生存し4エピソードが死亡し、3エピソードが侵襲的人工呼吸を施行され1エピソードが生存し2エピソードが死亡した。いざとなったら侵襲的人工呼吸を希望していた症例で16エピソードの増悪があり、14エピソードがNPPVまでで管理され11エピソードが生存し3エピソードが死亡し、2エピソードが侵襲的人工呼吸を施行され2エピソードともに生存した（図4）。

急性増悪時の主治医の希望（つもり）と実際に関しては、NPPVまでを想定していた症例で87エピソードの増悪があり79エピソードがNPPVで管理され63エピソードが生存し16エピソードが死亡し、8エピソードが侵襲的人工呼吸を施行され3エピソードが生存し5エピソードが死亡した。希望（つもり）が明確でなかった症例で35エピソードの増悪があり、32エピソードがNPPVで管理され30エピソードが生存し2エピソードが死亡し、3エピソードが侵襲的人工呼吸を施行され1エピソードが生存し2エピソードが死亡した。いざとなったら侵襲的人工呼吸を想定していた症例で34エピソードの増悪があり、32エピソードがNPPVまでで管理され30エピソードが生存し2エピソードが死亡し、2エピソードが侵襲的人工呼吸を施行され2エピソードともに生存した。

急性増悪時にNPPVによる呼吸管理の範囲を超えていた重症例に限って解析する。つまり、侵襲的人工呼吸に踏み切ったかあるいは死亡した症例で検討した。急性増悪時にNPPVによる呼吸管理の範囲を超えたのは33エピソードあった。これらの重症例における急性増悪時の患者の希望と実際に関しては、NPPVまでを希望していた症例で21エピソードの増悪があり、13エピソードがNP

PVで管理され全例が死亡し、8エピソードが侵襲的人工呼吸を施行され4エピソードが生存し4エピソードが死亡した。希望が明確でなかった症例で7エピソードの増悪があり、4エピソードがNPPVで管理され全例が死亡し、3エピソードが侵襲的人工呼吸を施行され1エピソードが生存し2エピソードが死亡した。いざとなったら侵襲的人工呼吸を希望していた症例で5エピソードの増悪があり、3エピソードがNPPVまでで管理され全例が死亡し、2エピソードが侵襲的人工呼吸を施行され2エピソードともに生存した（図5）。急性増悪時呼吸管理の患者の希望と実際が異なっていたエピソードを図5中に円で囲んだ。Noninvasiveを望んでいたのにInvasiveをされた8エピソードは、痙攣のため脳血管障害を疑われた1エピソード（後日、副腎結核によるアジソン病によることが判明し、副腎皮質ステロイド補充療法にて改善し現在も生存）、救急搬送直後にCPRとして挿管された2エピソード（ともに死亡）、主治医の交替により患者の意思が引き継がれなかった3症例4エピソード（2エピソードが生存、2エピソードが死亡）、不明1エピソードであった。Invasiveを望んでいたのにNoninvasiveまでの呼吸管理しか施行されなかった3エピソードは、在宅突然死1エピソード、他院救急搬送のため1エピソード、主治医の交替もあったが病状があまりに進んだため1エピソードであった。

つぎに慢性衰弱時（終末期）の成績を記す。慢性衰弱と判定された症例はすべて最重症であり、NPPVによる呼吸管理の範囲を超えたと判断された15エピソードあった。

慢性衰弱時の患者の希望と実際に関しては、NPPVまでを希望していた症例で9エピソードの増悪があり8エピソードがNPPVで管理され全例が死亡し、1エピソードが侵襲的人工呼吸を施行され死亡した。希望が明確でなかった症例で3エピソードの増悪があり全例がNPPVで管理され死亡した。いざとなったら侵襲的人工呼吸を希望していた症例で3エピソードの増悪があり、2エピソードがNPPVまでで管理され2エピソードとも死亡し、1エピソードが侵襲的人工呼吸を施行され生存し長期TPPVとなった（図6）。慢性衰弱時の患者の希望と実際が異なっていたエピソードを図6中に円で囲んだ。Noninvasiveを望んでいたのにInvasiveをされた1エピソードは家族が希望したためであり、Invasiveを望んでいたのにNoninvasiveまでしか呼吸管理されなかった2エピソードはともに悪性疾患の合併のため實際上呼吸管理の対象とされなかった症例である。

慢性衰弱時の主治医の希望（つもり）と実際に関して

は、NPPVまでを想定していた症例で14エピソードの増悪があり12エピソードがNPPVで管理され全例が死亡し、2エピソードが侵襲的人工呼吸を施行され1エピソードが生存し1エピソードが死亡した。想定（つもり）が明確でなかった症例で1エピソードの増悪がありNPPVで管理され死亡した。いざとなったら侵襲的人工呼吸を行うつもりにしていた症例はなかった。

考 察

平成18年9月に、厚生労働省から、終末期医療に関するガイドライン（たたき台）が発表された。治療方針（治療の開始、変更、中止をふくむ）の決定は、患者の意思を踏まえて、個人の医師ではなく複数の医師よりなる医療チームが行い、その合意内容を文書化することが推奨されている。またこの合意内容は、時間の経過、病状の変化に応じて、その都度患者に説明し意思の再確認の必要性も指摘している。患者の意思が確認できない場合には、家族等の話から患者本人の意思を推定したり、推定が困難な場合には家族の助言により医療チームが最善と思われる治療方針を採ることを基本としている。

また、平成18年12月に、終末期医療の指針づくりを進めている日本救急医学会の特別委員会は、延命治療中止の基準を盛り込んだ「指針原案」を発表した。終末期を複数の医師の判断による「脳死あるいは数日以内の死亡」と厳密に定義し、患者本人の意思を明確にした文書や、家族による本人の意思推定に基づき、家族が同意する範囲で延命治療の中止を選択できるとしている。ただし、中止できる選択肢は広く、人工呼吸器の取り外しから水分栄養補給の中止までを想定している。

以上、2つの指針を用いる場合、最も家族や医療従事者を悩ませない方策は、患者本人の意思を明確にした文書を、家族とも十分に相談してもらった上で、患者が意思表示できる時期に予めしておくことであろう。

事前指示とは、将来重篤な状態となり自身で治療方針を選択できなくなった場合を想定して、予め治療に関わる指示を表明し文書化しておくことである。ただし、この文書が効力を発揮するのは、患者本人が意思決定できない状態に陥った状況に限られている。つまり、患者の意思決定能力のあるうちはいつでも変更可能というわけである。

米国では、医療機関が患者の入院時にADをとることを法律で定めている。ただし、実際には米国人の25%程度しかADを取っていないのが実情のようである。

1999年から2001年で聴取したADで家族のない患者全員が急性増悪時および慢性衰弱時に侵襲的人工呼吸を望まなかった。このことから、患者が選択できる呼吸管理方法の範囲は、家族の介護力により左右される可能性が高いと考えられる。また、今回のADのアンケート結果において、患者と家族で希望する呼吸管理方法がよく一致していたが、患者と家族の意思疎通がよいということだけでなく、患者が家族の意向を斟酌した可能性もある。日本人の場合に米国に比べて、急変時に人工呼吸するかどうかに関して家族の意向を汲む傾向にあることが報告されている。⁵⁾ 急変時に8エピソードで、Noninvasiveまでの呼吸管理を望んでいたのにInvasiveな呼吸管理を、患者のADに反して、施行されていたが、この8エピソードのうち4エピソードが救命されたことは重要な意味を有している（救命できた1エピソードは家族のない症例でもある）。呼吸管理に関するADを聴取する際に、長期NPPV患者が侵襲的人工呼吸に至った後の臨床成績を患者・家族に示す必要があるが、医療従事者自身が正確な情報を持っていないのが実情である。その結果、患者・家族に正確な情報が伝えられず、患者や家族はかなり情緒的な判断を下していた可能性がある。

結 論

急性増悪時および慢性衰弱時（終末期）の呼吸管理に対する、患者と家族の希望は比較的一致していたが、患者の希望と主治医の希望（つもり）、家族の希望と主治医の希望（つもり）の間にはかなりの乖離が認められた。患者の希望する呼吸管理と実際になされた呼吸管理にも一致しないケースが散見された。

今後、日本においても、呼吸管理に関するADが、患者、家族によりなされるような環境を作っていく必要がある。患者・家族が十分納得して呼吸管理方法を選択できるよう、今後も引き続き、長期NPPVから侵襲的人工呼吸に移行した症例の生命予後を含めた転帰・ADL・QOLを詳細に調査する必要があるものと考えられる。

謝 辞

患者調査に御協力いただきました、国立病院機構東京病院呼吸器科・町田和子先生・川辺芳子先生、京都大学呼吸器内科・高橋憲一先生、国立病院機構南京都病院呼吸器科・角謙介先生、京都南病院呼吸器科・新林成介先生、大津赤十字病院呼吸器科・酒井直樹先生、兵庫県立

塚口病院呼吸器科・原良和先生、京都堀川病院呼吸器科・安井浩明先生、豊郷病院呼吸器科・佐藤公彦先生には、心より深謝申し上げます。

文献

- 1) Leger P, Bedicam JM, Cornette A, et al. Nasal intermittent positive pressure ventilation: long-term follow-up in patients with severe chronic respiratory insufficiency. *Chest* 1994;105:100-5.
- 2) Simonds AK, Elliott MW. Outcome of domiciliary nasal intermittent positive pressure ventilation in restrictive and obstructive disorders. *Thorax* 1995; 50:604-9.
- 3) 坪井知正. 特集 非侵襲的換気療法ーガイドラインの作成に向けて；NPPVの予後への影響のEvidence. *呼吸と循環* 2003;51:47-56.
- 4) Simonds AK. Ethics and decision making in end stage lung disease. *Thorax* 2003;58:272-277.
- 5) Ruhnke GW, Wilson SR, Akamatsu T, et al. Ethical decision making and patient autonomyーA comparison of physicians and patients in Japan and the United States. *Chest* 2000;118:1172-1182.

COPDにおける全身性炎症と補中益気湯投与の有用性評価

千葉大学大学院医学研究院加齢呼吸器病態制御学

篠塚 成順 巽 浩一郎 中村 晃 寺田 二郎
川田奈緒子 栗山 喬之

はじめに

慢性閉塞性肺疾患（COPD）は、労作時呼吸困難を主訴とし、QOLが著しく障害される疾患である。経過中に体重減少を認める患者は生命予後が悪く、体重減少は呼吸機能の一指標としての気流制限の程度とは独立した予後因子とされている¹⁻³。体重減少に対する治療法として、食事指導や栄養補助療法が用いられているが、必ずしも十分な効果は得られていない。さらに、栄養障害は易感染性を招き、COPDの増悪発症に関与する可能性も考えられる。COPD患者では増悪の度に呼吸機能が低下していくことが想定され、増悪の頻度を減らすことが呼吸機能の維持に貢献するものと考えられる。またCOPDは、全身性炎症性疾患であるという認識が高まってきており^{4,5}、それに対する治療も必要と考えられる。

漢方方剤である補中益気湯には、食欲改善や免疫機能改善作用があり⁶、COPDの栄養障害や易感染性の改善、増悪の抑制により、QOLの改善、重症化移行の遅延化、呼吸機能の維持をもたらすことが予測される。今回われわれは、補中益気湯による臨床症状の改善効果、栄養・炎症指標の改善効果に関する臨床検討を行った。

対象と方法

日本呼吸器学会COPDガイドラインの診断基準を満たす安定期COPD患者で同意書が取得でき、かつ補中益気湯の経口摂取が可能な患者を対象とした。

【試験方法】封筒法による無作為化試験とし、補中益気湯投与の有無により下記の2群に分類した。COPDのPhenotype（気腫優位型、気道病変優位型）は考慮せず、また、漢方治療の際の「証」は考慮せずに分類した。

1. 補中益気湯群；従来の治療（通常治療は特に制限し

ない）に補中益気湯を併用投与した（エキス製剤5～7.5g/日を分2ないし分3）

2. Control群；従来の治療を継続した群（補中益気湯は投与せず）

試験開始前および治療開始後6ヶ月後（24週間）までの期間において下記項目を評価した。対象症例は補中益気湯投与群17例、通常治療群18例の計35例であった。補中益気湯投与群とControl群において、性別、年齢、BMI、呼吸機能に有意差は認められなかった（表1）。ま

表1. 対象症例の呼吸機能等の臨床的特徴

	補中益気湯群	Control群
Number of subjects	17	18
Gender (M/F)	14 / 3	16 / 2
Age (yr)	72.2 ± 1.5	73.8 ± 1.4
BMI (kg / m ²)	19.3 ± 0.7	20.7 ± 0.8
%FVC (%)	83.6 ± 5.1	80.5 ± 3.5
FEV ₁ /FVC (%)	41.6 ± 3.2	47.7 ± 2.0
FEV ₁ (L)	0.99 ± 0.13	1.05 ± 0.07
%FEV ₁ predicted (%)	40.7 ± 5.0	45.4 ± 2.3
pH	7.40 ± 0.01	7.41 ± 0.01
PaO ₂ (mmHg)	67.2 ± 2.4	70.7 ± 1.5
PaCO ₂ (mmHg)	45.4 ± 0.7	43.6 ± 0.8

表2. 併用薬剤

	補中益気湯群	Control群
Tiotropium	16 / 17	17 / 18
Salmeterol	8 / 17	8 / 18
Carbocysteine	6 / 17	6 / 18