

に肺結核後遺症や間質性肺炎患者の等級認定がCOPD患者と比べて運動能力の視点から見て公平性を欠くことを指摘している[1]。これに対し6分間歩行試験はより直接的にADLを反映し[2,3]、疾患特異性が少ないことから私たちは以前に身体障害者の認定尺度としてFEV₁指数より適していることを示した[4]。

今回私たちは過去に実施した6分間歩行試験の臨床記録を基に、6分間歩行距離を呼吸機能障害者のADL判定の基準とした場合の有用性を従来の基準尺度であるFEV₁指数と比較検討したので報告する。

対象と方法

1. 対象

藤田保健衛生大学および芥見診療所で平成7年6月から平成14年2月までに行われた6分間歩行試験の記録より、検査当時臨床診断の確定していた一連の安定期にある慢性呼吸器疾患患者204例（COPD111例、非COPD93例、肺結核後遺症61例、間質性肺炎19例、気管支拡張症6例、塵肺4例、DPB3例）の記録を抽出し、検討対象とした。

2. 方法

・ADLの基準

現行の基準、あるいは新たに作製した基準が患者のADLを正しく反映しているかをみるため、ADL判定について以下のように基準を定めた。

- 1) ADLについてはSpector-KatzのIndex（表1）[5]を使用して評価を行った。このIndexはADL-Instrumental ADL (IADL)を6つの標準動作で評価するもので、自立して可能な場合をそれぞれ1、依存-不可能を0として6点満点で評価している。
- 2) 身体障害者の等級3は「家庭内での日常生活が著しく制限されるもの」とされている。1級はこれに対し「身の日常生活が著しく制限されるもの」、また4級は「社会での日常生活が著しく制限されるもの」とされ、3級と区別されている（この基準は障害の種類にかかわらず一定である）。従って3級のADLレベルとしては、身の側はある程度自立しているが自由な屋外活動はほぼ完全に障害され、屋内でのADLにも一部制限が生じている状態と解釈される。
- 3) 身体障害者3級以下に相当するレベルをSpector-KatzのIndexに当てはめた場合には、買い物や交通

手段を用いた外出は完全に不可能であり、屋内活動についてはかろうじて自立から一部不自立なレベル、すなわち4ポイント以下のレベルであると考えられる。

以上より、今回の検討ではSpector-KatzのIndexのADLスコア4を基準としてADLの判定性を評価することとした。

・データ収集

以下の指標についてretrospectiveに臨床記録よりデータを収集した。

- ・年齢、身長、体重、Body Mass Index (BMI)
- ・Medical Research Council (MRC) scale[6]による呼吸困難度
- ・酸素使用の有無
- ・肺機能検査値（肺活量 (VC) , %VC, 1秒量 (FEV₁), %FEV₁, 1秒率 (FEV₁/FVC))
- ・血液ガス
- ・6分間歩行距離、歩行中の酸素飽和度変化、歩行後の呼吸困難感

6分間歩行試験は30mの直線の廊下および24mのサーキットを用いて、Steeleのプロトコール[7]に準拠し、標準化された説明と声かけによって実施した。酸素吸入者は労作時処方吸入量で酸素を吸入した状態で検査を実施し、SpO₂<80%で歩行を中止とした。

・統計解析

FEV₁指数と6分間歩行試験のADL判定基準としての妥当性を比較するためには、ロジスティック単回帰およびROC曲線によるAUCを用いた。6分間歩行距離の基準値はROC曲線における感度、特異度の均衡点とし、それを用いて作製した新たな判定基準と現行の身障基準の妥当性の比較には感度、特異度、positive predictive value, negative predictive value, overall accuracyを用いた。

結果

1. 患者背景

COPD群（111例）、非COPD群（93例）の患者背景を表2に示した。COPD患者はGOLD stage 7, 8の重症以上が88例（79%）を占めていた。非COPD群は年齢、BMI, %FEV₁, MRC scaleおよび6分間歩行距離においてCOPD群とほぼ同等なレベルにあった。

2. ADL-IADLスコアの分布

表 1. Spector-KatzのIndex

ADL	
食事	自立- 1, 非自立 - 0
室内移動	自立- 1, 非自立 - 0
更衣	自立- 1, 非自立 - 0
入浴	自立- 1, 非自立 - 0
IADL	
買い物	自立- 1, 非自立 - 0
乗り物の利用	自立- 1, 非自立 - 0

*ADL-IADL は各スコアの合計点で評価 (0: 完全依存, 6: 完全自立).

Spector-KatzのIndexで評価したADL-IADLスコアの分布を図1に示した. COPD群, 非COPD群とも外来患者が中心でADLの自立した者が多くを占め, ADLスコアが4以下の者はそれぞれ25例 (22.5%), 24例 (25.8%) であった.

3. 現行の基準による判定状況 (表3A-D)

今回の対象症例において岐阜県, 愛知県における身障3級の認定レベル (FEV₁指数が30以下, 室内気でのPaO₂が60Torr以下, MRC4以上の呼吸困難, の3項目のうち少なくとも2項目を満たす者) は全体では204例中77例 (37.7%), COPDでは111例中39例 (35.1%), 非COPDでは93例中38例 (40.9%), であった.

身障3級の基準を満たすもののうちADLスコアが4以下に該当したものは全体では38例 (18.6%) で, 39例 (19.1%) は基準を満たしていたが実際のADLスコアは5以上 (false positive) であった. 逆にADLスコア4以下の49例中11例は身障3級に該当していなかった (false negative). 従って現行の認定基準のADL判定に対するsensitivity, specificityはそれぞれ77.6%, 74.8%であった. 同様にCOPDでは身障3級の基準を満たすもののうちADLスコアが4以下に該当したものは20例で, 19例はfalse positiveであった. 逆にADLスコア4以下の25例中5例はfalse negativeであった. 従って現行の認定基準のADL判定に対するsensitivity, specificityはそれぞれ80.0%, 77.9%であった. 同様に非COPDにおいては身障3級該当者38例中ADLスコアが4以下であったのは18例で, 20例はfalse positiveであった. また逆に6例はfalse negativeであった. 以上より非COPDにおけるsensitivity, specificityはそれぞれ75.0%, 71.0%であった.

間質性肺炎症例19例中4例 (21.1%) が身障基準3級に該当した (表3D). ただしFEV₁指数については30以下に相当する者は1例もなかった (これに対しCOPD

では111例中61例 (55.0%) が30以下であった). 間質性肺炎症例中ADLスコア4以下は6例で, このうち2例は3級の基準を満たしていなかった. false positiveの症例は間質性肺炎では認めなかった. 以上より間質性肺炎における現行の基準のsensitivity, specificityはそれぞれ66.7%, 100%であった.

4. FEV₁指数と6分間歩行距離の比較

COPD群ではFEV₁指数はロジスティック単回帰においてADLスコアと有意の相関を示したが R²は0.0738と

Table 2. 患者背景

	COPD (n=111)	非COPD (n=93)
年齢 (歳)	70 ± 7	69 ± 6
男性 / 女性	104 : 7	69 : 24
身長 (cm)	161 ± 7	159 ± 8
BMI	19.7 ± 3.0	20.2 ± 3.8
MRC scale	1-7, 2-23, 3-40, 4-40, 5-1	1-1, 2-15, 3-34, 4-43
BDI focal score	6.7 ± 1.9	6.1 ± 1.7
GOLD stage	I-2, II-21, III-45, IV-43	
PaO ₂ (Torr)	74.7 ± 11.1	76.2 ± 10.8
	*26 例は酸素吸入下	*34 例は酸素吸入下.
PaCO ₂ (Torr)	43.7 ± 7.4	47.0 ± 8.4
VC (ml)	2580 ± 840	1740 ± 790
VC (%予測値)	81.5 ± 21.1	58.1 ± 23.6
FEV ₁ (ml)	990 ± 480	1080 ± 570
FEV ₁ (%予測値)	37.3 ± 15.7	41.2 ± 19.8
FEV ₁ /FVC (%)	43.3 ± 11.2	68.2 ± 18.5
6分間歩行距離 (m)	368 ± 90	352 ± 90
歩行中のSpO ₂ 低下 (%)	-5.2 ± 4.2	-5.7 ± 4.7
6分間歩行後のBorg scale	3.9 ± 2.0	4.4 ± 2.2

表 3. 現行基準によるADLの判定状況

A. 全体例				
	ADL スコア ≤ 4		ADL スコア ≥ 5	
3級該当	38	39	77	
非該当	11	116	127	
	49	155	204	
B. COPD				
	ADL スコア ≤ 4		ADL スコア ≥ 5	
3級該当	20	19	39	
非該当	5	67	72	
	25	86	111	
C. 非COPD				
	ADL スコア ≤ 4		ADL スコア ≥ 5	
3級該当	18	20	38	
非該当	6	49	55	
	24	69	93	
D. 間質性肺炎				
	ADL スコア ≤ 4		ADL スコア ≥ 5	
3級該当	4	0	4	
非該当	2	13	15	
	6	13	19	

表 4. 新基準によるADLの判定状況

A. 全体例			
	ADL スコア ≤ 4	ADL スコア ≥ 5	
3 級該当	40	30	70
非該当	9	125	134
	49	155	204
B. COPD			
	ADL スコア ≤ 4	ADL スコア ≥ 5	
3 級該当	18	15	33
非該当	7	71	78
	25	86	111
C. 非 COPD			
	ADL スコア ≤ 4	ADL スコア ≥ 5	
3 級該当	22	15	37
非該当	2	54	56
	24	69	93
D. 間質性肺炎			
	ADL スコア ≤ 4	ADL スコア ≥ 5	
3 級該当	6	1	7
非該当	0	12	12
	6	13	19

表 5. 現行基準と新基準の比較

	感度	特異度	PPV	NPV	Overall accuracy
全体例					
現行基準	77.6	74.8	46.4	91.3	75.5
新基準	81.6	80.7	57.1	93.3	80.9
COPD					
現行基準	80.0	77.9	51.3	93.1	78.4
新基準	72.0	82.6	54.6	91.0	80.2
非 COPD					
現行基準	75.0	71.0	47.4	89.1	72.0
新基準	91.7	78.3	56.5	96.4	81.7
間質性肺炎					
現行基準	66.7	100	100	86.7	89.5
新基準	100	92.3	85.7	100	94.7

PPV: positive predictive value, NPV: negative predictive value

低値であった。これに対し 6 分間歩行距離は $R^2=0.2378$ であった(図2-A)。非COPD群ではロジスティック単回帰においてFEV₁指数はADLスコアと有意の相関を示さなかったが、6分間歩行距離は $R^2=0.1710$ とやはり有意の相関を示した(図2-B)。

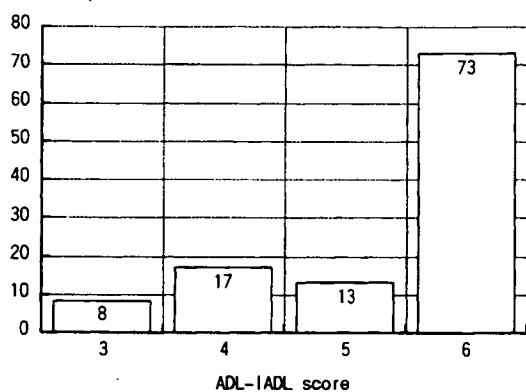
次に全対象例について6分間歩行距離とFEV₁指数のADL4以下の判別性についてROC曲線のAUCで比較した。結果、図3に示したように6分間歩行距離のAUCは0.798、FEV₁指数のAUCは0.618で6分間歩行距離のAUCの方が大きな値を示した。ROC曲線において6分間歩行距離の感度、特異度のバランスの最もとれている点は歩行距離で340mに相当した(感度73.5%、特異度71.0%)。

5. 6分間歩行距離を含めた場合のADLの判定精度(表4,5)

次に従来の判定基準(PaO₂ 60Torr以下、FEV₁指数30以下、MRC scale 4以上のうち2つ以上を満たす)と6分間歩行距離を用いた新しい基準(PaO₂ 60Torr以下、6分間歩行距離340m未満、MRC scale 4以上のうち2つ以上を満たす)とを比較した。

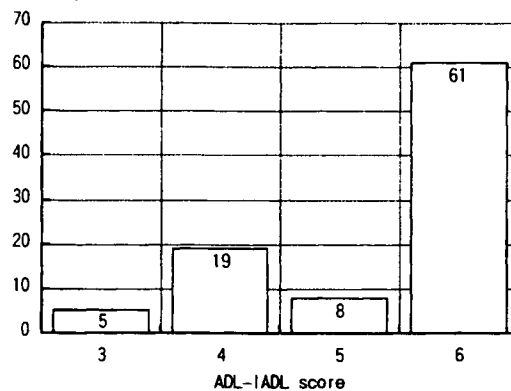
新しい基準を用いた場合、3級と判定される人数は70名と現行の基準の場合より7名減少した。しかしtrue positiveは逆に2名増加しており、false positiveが39名から30名へと減少していた。これに対し本来3級とされるべきであるのに認定からもれるfalse negativeは現行基準の11名から、新基準では9名に減少していた(表4)。これをsensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, overall

Number of the patients



A.

Number of the patients



B.

図 1. ADL-IADLスコア

A: COPD群, B: 非COPD群

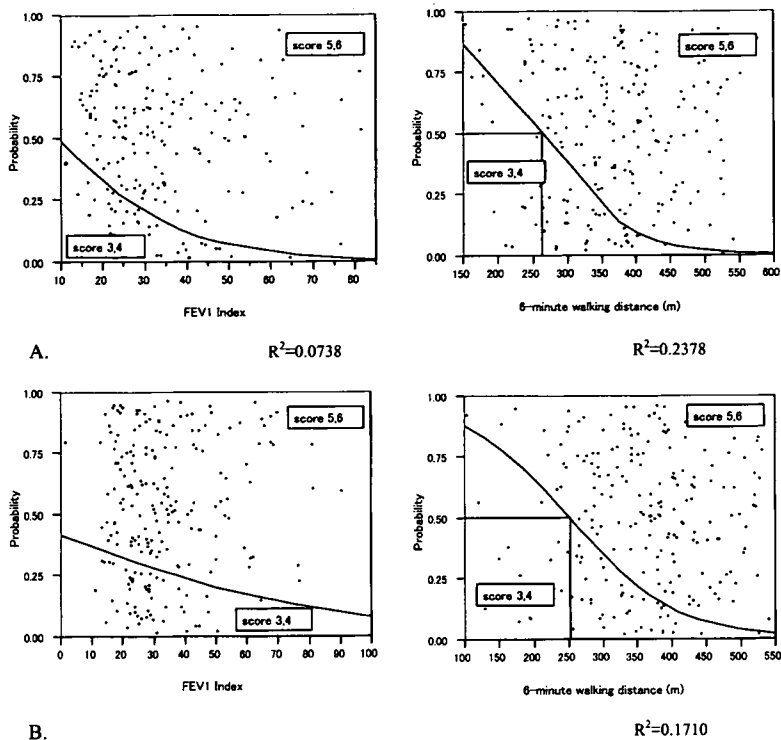


図2. COPD群(A), 非COPD群(B)におけるロジスティック単回帰でのADL-IADLスコアとFEV₁指数, ADL-IADLスコアと6分間歩行距離との関係。

Y軸はADL-IADLスコア ≤ 4の確率を示す。例えばCOPD群で6分間歩行距離が270m, あるいは非COPD群で6分間歩行距離が255mの場合, ADL-IADLスコア ≤ 4の確率は50%である。

accuracyでみると, いずれに数字においても新基準が現行の基準を上回ることが示された。COPDにおいては新基準で感度がやや低下していたが, overall accuracyはやはり新基準が上回っており, またnon-COPDにおいては新基準が全ての数値において上回っていた。また間質性肺炎においては感度が明らかに改善し, 新基準では漏れなくADLスコア4以下の患者を拾うことが出来ていた(表5)。

考 察

身体障害者福祉法は医学的な原因によってADLの障害された人達を社会的に救済することをその主旨としており, 様々な給付の基準となるADLレベルをその運用細則で提示している。従って等級の判定基準は現状のADLレベルを正しく反映していることが必要である。今回の検討では, 現行のFEV₁指数を含む認定基準はADLの判定において感度77.6%, 特異度74.8%と比較的良好な値を示した。しかしpositive

predictive valueは49.4%と50%を下回っており, false positiveが多いことが問題であると思われた。またCOPDと非COPDとの間で感度, 特異度に差を認め, 特に間質性肺炎においては現行のFEV₁指数の基準(30%)ではADLの障害を把握出来ず, それを反映して判定が厳しくなる傾向を認めた。

6分間歩行距離については, 以前私たちはADL判定においてFEV₁指数より疾患特異性が少ないことを示した[4]が, 今回の検討ではFEV₁指数と比べてROC曲線のAUCでも優れていた。今回私たちは6分間歩行試験の中止基準としてSpO₂ < 80%を用いたが, こうした基準を用いることによって呼吸困難を生じにくいdesaturationが高度となる疾患においても歩行を途中で中止することによって歩行距離に制限が加わり, 障害の程度を歩行距離の値に反映させることができると思われる。ただし, この点についてはさらに検討をおこなう必要があると思われた。

身障3級判定基準としてFEV₁指数のかわりに6分間歩行距離(340m未満)を用いると感度, 特異度共に現行の基準より優れ, またfalse positiveの割合を従来の基準より減少させていた。特にfalse positiveの割合の減少は福祉資源の有効活用の点から見ても望ましい特性であると思われた。また疾患別に見た場合はCOPDにおいてやや感度がおちるもの特に非COPDにおいては感度, 特異度の改善傾向が顕著で, COPDと同様のoverall accuracyが確保されていた。また間質性肺炎においては従来の基準で低かった感度に改善が見られた。

6分間歩行距離がADLと強い関連を示すことは従来から知られている。Guyattらは6分間歩行距離とエル

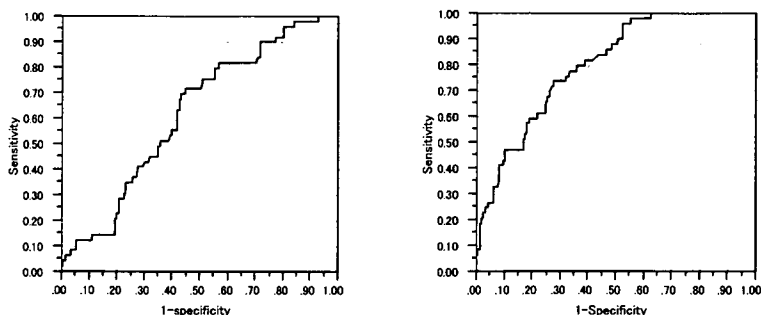


図3. ADLスコア4の判別におけるROC曲線。FEV₁指数(A)および6分間歩行距離(B)。

ゴメーターによる漸増負荷試験結果とを比較し、6分間歩行距離がより強くADLスコアと相関することを示した[2]。またEnrightらは一般高齢者群において6分間歩行距離と多くのパラメータとの関連を検討し、やはり6分間歩行距離とADLとの間に重要な関連を見いだした[3]。6分間歩行距離は単純な生理学的パラメータではなく、心肺機能の他に下肢の筋力、動作の巧緻性や慣れ、認知能力や心理的要素などの影響も含んでいる。ADLもまた心肺機能の他、四肢の筋力や動作能力、そして家庭環境や生活習慣、社会的役割などの心理・社会的要素の総和として現れており、こうしたことが他の生理学的指標と比べて6分間歩行距離をADLとより密接なものにしているのだと思われる。FEV₁はCOPDにおいては重症度を決定する重要な因子のひとつであることは広く認められ[8]、最近発表されたBODE indexにおいても予後を規定する因子の一つとしてBody Mass Index, MRC scale, 6分間歩行距離とともにFEV₁が加えられている[9]。今回の検討でもCOPD症例に限って言えば判定基準からFEV₁指数をはずし、6分間歩行距離を加える意義は感度、特異度の比較からは少ないと考えられた(特に感度については新しい基準の方が劣っていた)。しかし身障の認定は原疾患に関係なく行われるものであり、疾患毎の判定の差が小さいことが望ましいと思われる。FEV₁は閉塞性障害に特異的な指標であり、これに対し6分間歩行距離は疾患特異性が少ない。実際に6分間歩行距離を用いた判定の方がoverall accuracyにおけるCOPDと非COPDとの差が減少しており、現在COPDが慢性呼吸障害の原因の半数程度に過ぎない我が国現状においてはFEV₁を6分間歩行距離に置き換えることに妥当性があると思われる。

呼吸機能の障害においては労作時呼吸困難という苦痛をADLに伴っており、今回の検討で用いたADLの基準の様に単にADLをできる、できない、で判定することには問題があるかもしれない。しかし現行の身体障害に関する法制度ではそうしたADLの質に関する視点は欠けており、等級とADLレベルとをいずれの障害においても一律に対応させた形をとっている。障害の内容によってADLの質に実際に差があるのか、そしてそれを身体障害者の等級にどのように反映させるべきかは今後の重要な課題の一つであろう。しかし今回の検討は現在の法制度の中で呼吸機能障害の等級判定を公正に行うための初めての科学的根拠のある提言であり、また今回提言した基準は感度、特異度において現行の基準より明らかに優れており、また6分間歩行試験という一般施設で既に普

及している検査を用いている点でも実用性が高いと考えられる。

ただし6分間歩行試験は結果において学習効果があること[10]、結果に施設毎のばらつきがあること[11]、またSpO₂に関する中止基準が明確でないこと、現在国際標準となっているプロトコールでは30mの直線廊下を必要としており、我が国の多くの施設で遵守が困難なこと[12]など実施上の問題点が残っており、実施方法の標準化が今後の課題であると思われる。

結 論

呼吸機能障害に関する身体障害者の3級の認定においては現在の基準に含まれているFEV₁指数30%以下という項目に代えて6分間歩行距離340m未満という項目を加えるべきであると考えられた。ただし、今回の検討はretrospectiveなデータ解析であり、この基準の実際の運用に向けてはさらにprospectiveな検証も必要であると思われる。

参考文献

1. 立石善隆, 前倉亮治, 好村研二, 他. 呼吸器疾患の身体障害者認定における障害程度等級と運動機能障害についての検討. 日呼吸会誌 2004;42:299-205.
2. Guyatt GH, Thompson PJ, Berman LB, et al. How should we measure function in patients with chronic heart and lung disease. J Chron Dis 1985; 37: 517-524.
3. Enright PL, McBurnie MA, Bittner V, et al. The 6-min walk test, a quick measure of functional status in elderly adults. CHEST 2003; 123: 387-398.
4. 安藤守秀, 岡澤光芝, 榎原博樹, 他. 呼吸障害による身体障害者3九の認定基準として妥当な指標はなにか. 厚生労働科学研究費補助金, 難治性疾患克服研究事業 呼吸不全に関する調査研究 平成17年度研究報告書. 2006; pp.97-101.
5. Spector WD, Katz S, Murphy JB, et al. The hierarchical relationship between activities of daily living and instrumental activities of daily living. J Chron Dis 1987; 40: 481-489.
6. Fletcher CM, Elmes PC, Wood CH. The significance of respiratory symptoms and the diagnosis of

- chronic bronchitis in a working population. *Br Med J* 1959;2:257–266.
7. Steele B. Timed walking tests of exercise capacity in chronic cardiopulmonary illness. *J Cardiopulmonary Rehabil* 1996; 16: 25–33.
 8. NHLBI/WHO workshop report. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NIH publication No. 2701. 2001.
 9. Celli BR, Cote CG, Marin JM et al. The body – mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 1005 –1012.
 10. Knox AJ, Morrison JFJ, Muers MF. Reproducibility of walking test results in chronic obstructive airway disease. *Thorax* 1988; 43: 388–392.
 11. Sciruba F, Criner GJ, Lee SM, et al. Six – minute walk distance in chronic obstructive pulmonary disease. Reproducibility and effect of walking course layout and length. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1522–1527.
 12. ATS statement. Guidelines for the six – minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 111 –117.

在宅呼吸ケアの現状と課題

—平成19年度全国アンケート調査結果—

大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター呼吸器内科・集中治療科

石原 英樹

独立行政法人国立病院機構近畿中央胸部疾患センター

坂谷 光則 井上 義一 木村 謙太郎

慈恵医科大学環境保健医学教室

縣 俊彦

【研究要旨】わが国における在宅呼吸ケアの実態を把握する目的で、数回にわたり全国アンケート調査を実施し報告してきた。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、厚生労働省難治性疾患呼吸不全に関する調査研究班として、全国アンケート調査を実施した。

2007年10月1日時点での実態につき、無作為抽出した全国2680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、在宅酸素療法症例、在宅nCPAP、在宅・入院NPPV・TPPV症例、在宅人工呼吸実施施設の診療・介護体制などである。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。

はじめに

わが国における在宅呼吸ケアの実態^{1) 2)}を把握する目的で、数回にわたり全国アンケート調査を実施し報告した^{3) 4) 5) 6) 7)}。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、厚生労働省難治性疾患呼吸不全に関する調査研究班として、全国アンケート調査を実施したので報告する。

対象と方法

2007年10月1日時点での実態につき、無作為抽出した全国2680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（Tracheostomy Positive Pressure Ventilation）症例、在宅人工呼吸（以下HMV）実施施設の診療・介護体制などである。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。

結 果

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2680施設の内、535施設から回答を得、回収率は20%であった。全国推計症例数を表1に示した。

表1 全国集計結果（回収率20%）

	全国推定	95%信頼区間
HOT	100000	84000-117000
nCPAP	57000	31000-84000
HMV	17500	9700-25400
在宅NPPV	14000	10000-18000
在宅TPPV	2200	1600-2900
入院NPPV	3100	2200-3900
入院TPPV	7300	3500-11100

2. HOT症例（図1）

HOT実施施設の割合は全体の72%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 (図1)

nCPAP実施施設は48%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(35%)と比べると、ここ数年で増加傾向にある。

図1 在宅呼吸ケア実施施設

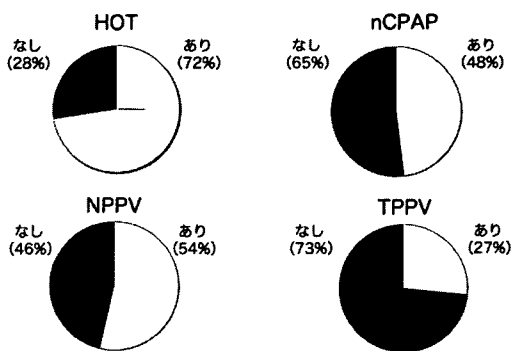
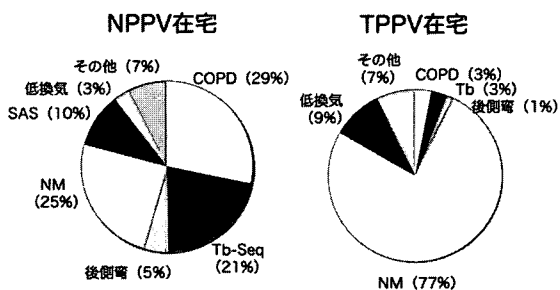


図2 在宅人工呼吸基礎疾患



4. 在宅NPPV症例 (図1・2)

在宅NPPV実施施設は54%と前回調査時(47%)よりも増加していた。疾患割合は、COPD29%、肺結核後遺症21%、神経筋疾患25%、後側湾5%、SAS10%、肺胞低換気症候群3%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が、肺結核後遺症に関してはここ数年減少傾向が認められた。

5. 在宅TPPV症例 (図1・2)

在宅TPPV実施施設は27%と前回調査時(22%)と比べると若干増加傾向が認められた。疾患割合は、神経筋疾患77%、COPD3%、肺結核後遺症3%、後側湾1%、肺胞低換気症候群9%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 (図3・4)

HMV(在宅NPPV・在宅TPPV)実施施設の診療体制は、医師往診に関しては、NPPV症例で23%、TPPV症例で60%に実施されていた。実施施設は、自施設が48%

図3 在宅人工呼吸診療体制 (往診)

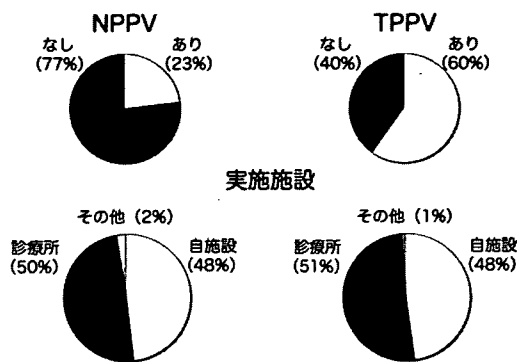
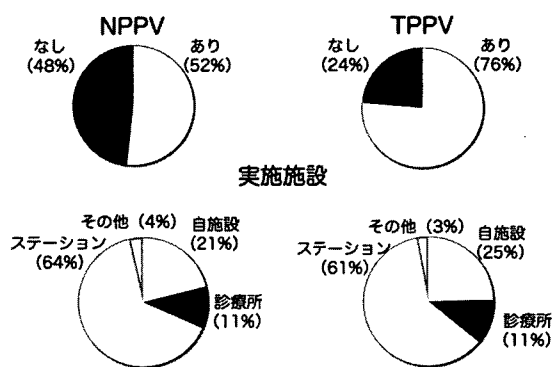


図4 在宅人工呼吸診療体制 (訪問看護)

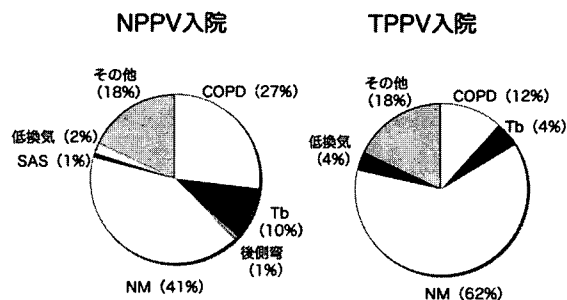


、診療所が50-51%であった。訪問看護に関しては、NPPV症例で52%、TPPV症例で76%に実施されていた。実施施設は、訪問看護ステーション61-64%、自施設21-25%、診療所11%であった。

7. 診療・介護体制に対する満足度

診療体制に関する満足度では、不十分であるとの回答が64%とか半数を占めていた。介護体制に関しても、60%以上が不十分と感じている実態が明らかになった。

図5 長期入院人工呼吸基礎疾患



8. 入院NPPV症例 (図5)

入院NPPV症例の疾患割合は、神経筋疾患41%、COP

D27%、肺結核後遺症10%、後側湾1%、SAS1%、肺胞低換気症候群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。

9. 入院TPPV症例 (図5)

入院TPPV症例の疾患割合は、神経筋疾患62%、COPD12%、肺結核後遺症4%、肺胞低換気症候群4%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。

考 察

今回のアンケート調査では、HMV患者数は16200症例 (prevalence rate 推定人口10万対16.2人) と推計でき、若干の減少傾向を認めた。しかし、HMV患者数はさらなる増加傾向にあるとの推測もあり、今後さらなる検討が必要であると考え。在宅呼吸ケアの現状をより適切に把握するためには、今後アンケート方法、対象施設などの再検討が必要であると考え。またNPPV症例数がTPPV症例数を大きく上回っていることが確認できた⁸⁾。HOTの普及率(72%)に比べると、在宅NPPV(54%)・在宅TPPV(27%)・nCPAP(48%)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。また、HOT・HMV・nCPAPとも、症例数のかなり多い施設が少なからずあることが把握でき、施設間較差のある実態が明らかになった。

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く、特にCOPDが肺結核後遺症を上回る傾向を示した。これに対して、入院NPPVおよび在宅・入院TPPV症例では神経筋疾患の占める割合が圧倒的に多かった。

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、実施施設の検討では、往診・訪問看護とも、診療所・訪問看護ステーションなどの地域の医療機関の関わりが増加しており、在宅呼吸ケア領域における病診連携の普及が明らかになった。しかし、地域医療ネットワーク形成を含めた診療・介護体制の不十分さが明らかになった。今後更なる充実が必要である。

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り、また症例数もここ数年で増加傾向を示した。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^{9) 10) 11)}。

結 論

今回の調査の結果、在宅呼吸ケア症例数は若干減少しているのが確認できた。また実施施設は増加傾向を示していた。今後診療体制・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^{9) 10) 11)}。

謝辞：稿を終えるにあたり、今回のアンケート調査に御協力頂いた担当医師の方々に心より感謝いたします。

文 献

- 1) 木村謙太郎：在宅人工呼吸療法現状と課題。日本医師会雑誌、117(5)、1997。
- 2) 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。
- 3) 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。—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。
- 4) 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、1997。
- 5) 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。
- 6) 石原英樹、木村謙太郎、縣俊彦：在宅呼吸ケアの現状と課題—平成13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13年度研究報告書、2001。
- 7) 石原英樹、坂谷光則、木村謙太郎他：在宅呼吸ケアの現状と課題—平成16年度全国アンケート調査報告—厚生労働省特定疾患呼吸不全に関する調査研究班平成16年度研究報告書：68—71、2004。
- 8) Leger, P., Bedicam, J.M., Cornette, A., ReyberDegat, O., Langevin, B., Polu, J.M., Jeannin, L. & Rob

- ert, D. : Nasal intermittent positive pressureventilation. Chest, 105:100, 1994.
- 9) Pierson, D. J. : Controversies in home respiratory care; conference summary : Resp. Care, 39: 294, 1994.
- 10) Plummer, A. L., O' Donohue, W. J. Jr. & CoChairmen, T. L. P. : Consensus conference on problems in home mechanical ventilation. Am. Rev. Resp. Dis., 140: 555, 1989.
- 11) 在宅呼吸ケア白書. 日本呼吸器学会在宅呼吸ケア白書作成委員会, 2005.

長期NPPV症例の長期予後調査 (約17年間のまとめ)

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の、特に呼吸器疾患における10年をこえる長期の調査はほとんど報告がない。

肺結核後遺症においても、長期NPPVの対象となるのは胸郭形成術・人工気胸術・肺切除術等の外科的治療をかつてなされたいわゆる拘束性胸郭疾患であるが、今日、そのような患者の高齢化が進行している。長期NPPVを行っている患者の高齢化を日々の臨床で経験的に感じるが、実際のデータはなく、調査の必要性があるものと思われる。また、高齢者に対する、長期NPPVの有効性に関するデータも不足している。長期NPPVは在宅医療のなかでも高額な部類に属するため、実際に有効なのかどうかを医療経済学的見地からも検討する必要がある。

長期NPPVの対象症例は昨年⁴⁾の日本呼吸器学会のNPPVガイドラインで示されているが、実際には、様々な症例に試されている。関連施設における対象症例の推移より適応の拡大がどの程度起こっているが、治療方法として有効なのかどうか調査する必要がある。

今回は、国立病院機構東京病院、国立病院機構南京都病院および京都大学の関連施設を中心に1990年6月から2007年10月までに長期NPPVを導入した283症例を調査したので報告する。

対象と方法 :

1990年6月から2007年10月までに、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、長期NPPVを導入した約300症例のうち、調査しえた283症例を対象とした。283症例の内訳は、肺結核後遺症および脊椎後側弯症174例、COPD49例、ALSと主とする神経筋疾患28例、DPBやMAC感染をふくむ気管支拡張症14例、心不全によるCSR-CSASおよび肥満肺胞低換気を中心とした睡眠時無呼吸症候群7例、塵肺や肺線維症および外科的外傷後胸郭異常を中心としたその他11例である。

調査項目は、患者の身長・体重、基礎疾患、生年月日、長期酸素療法開始日、長期NPPV開始日、導入時の経緯、肺機能検査所見、人工呼吸器の設定、継続率 (生存率)、導入1年前からの入院回数や入院日数 (入院の原因も含む) の変遷、導入1年前からの血液ガス所見の経年的変化、導入疾患割合の経年的変化、死亡原因、最終的呼吸管理方法等を調査した。

実際の追跡調査は、外来および入院患者記録と主治医への面接を通じて行った。国立病院機構東京病院および国立病院機構南京都病院の症例は、2007年11月22日から12月7日にかけて、1人の調査員がカルテとコンピュータシステムよりの情報から全214症例の調査を行った。他の施設は、2007年12月1日から12月5日にかけて、呼吸器科の主たる担当医師に必要な調査を依頼した。

調査範囲が多岐にわたっているため、本報告では、この17年間に長期NPPVを導入した症例の内訳と状況を示し、ついで、1990年6月から2007年10月までの期間を、

	1期	2期	3期	4期
全例	31例	76例	77例	99例
TB	20例	51例	51例	52例
COPD	2例	18例	11例	18例
MND	6例	3例	8例	11例
BE	0例	2例	2例	10例
SAS	1例	1例	2例	3例
Mis	2例	1例	3例	5例

表1 長期NPPV導入時期別の疾患別症例数の比較
長期NPPV導入時期を第1期から第4期にかけて疾患ごとの症例数の変化をみた。

	1期	2期	3期	4期
急性/慢性	9/11	25/26	19/32	24/28
男/女	11/9	32/19	27/24	28/24
LTOT歴(年)	2.9	5.9	6.1	5.6
年齢(歳)	59.6	66.4	68.8	73.5
PaCO ₂ (mmHg)	75.0	81.4	79.5	77.4
%VC(%)	29.4	30.2	31.2	37.4

表2 長期NPPV導入時期別の導入状況の比較(肺結核後遺症・脊椎後側彎症)
長期NPPV導入時期を第1期から第4期にかけて導入状況を比較した。最近になるにつれ女性の割合が増加傾向にあり、また、高齢化が顕著になってきた。

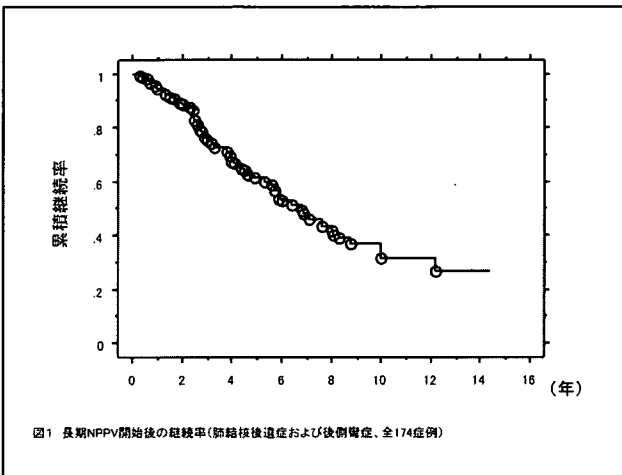


図1 長期NPPV開始後の継続率(肺結核後遺症および後側彎症、全174症例)

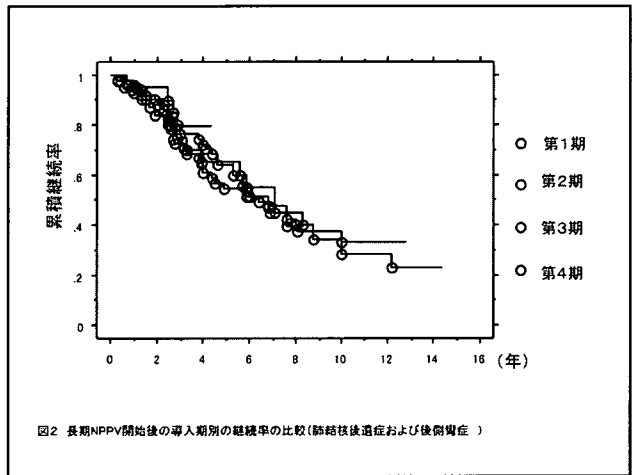


図2 長期NPPV開始後の導入期別の継続率の比較(肺結核後遺症および後側彎症)

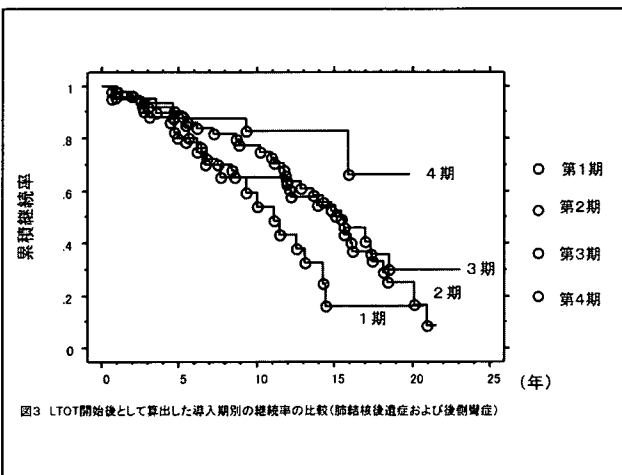


図3 LTOT開始後として算出した導入期別の継続率の比較(肺結核後遺症および後側彎症)

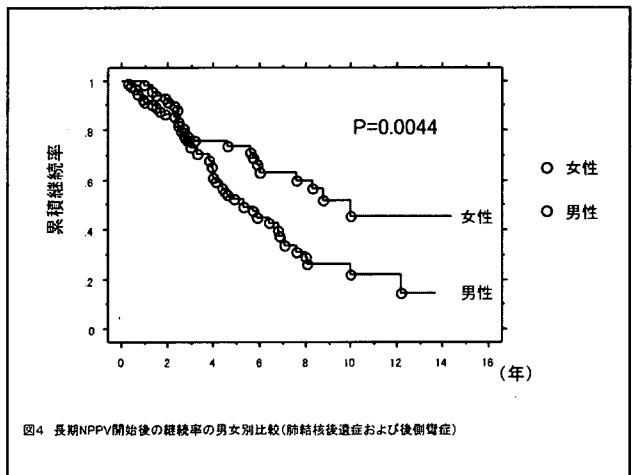


図4 長期NPPV開始後の継続率の男女別比較(肺結核後遺症および後側彎症)

第1期が1990年6月～1994年10月、第2期が1994年11月～1999年2月、第3期が1999年3月～2003年6月、第4期が2003年7月～2007年10月の4期間にかけて、長期NPPVを導入した症例の内訳を比較した。

特に症例数の多かった結核後遺症と脊椎後側彎症174例に関しては、急性期導入と慢性期導入の割合、男女比、長期NPPVを導入以前の長期酸素療法期間、長期NPPV

導入時の年齢、PaCO₂、%VC、を導入期間ごとに比較した。また、結核後遺症と脊椎後側彎症174例における長期NPPVの継続率、および、導入期間ごとの症例における長期NPPVの継続率、長期酸素療法導入後の継続率を算出した。さらに、最近の高齢化の割に長期NPPVの継続率が低下しないことから、女性患者の増加による継続率の改善効果を考慮して、結核後遺症と脊椎後側彎症174

	1期	2期	3期	4期
急性/慢性	1/1	9/9	4/7	5/13
男/女	1/1	15/3	8/3	15/3
LTOT歴(年)	3.5	2.1	3.5	3.0
年齢(歳)	71.7	70.2	71.4	73.7
PaCO ₂ (mmHg)	63.8	77.0	73.4	72.3
FEV ₁ (L)	0.44	0.49	0.65	0.60

表3 長期NPPV導入時期による比較(COPD)

例における男女別の長期NPPVの継続率を算出した。

COPDに関しては、症例数は増加傾向にあるものの、比較のための症例数が少ないため、全49症例の長期NPPVの継続率のみを算出した。

結 果

長期NPPVを導入した283症例の疾患別症例数は前述のとおりである。急性期導入が116例、慢性期の導入が167例であり、男性患者が160例、女性患者が123例であった。導入時の全283症例の血液ガス所見および肺機能は、pH 7.34、PaCO₂ 75.6 mmHg、PaO₂ 72.3 mmHg、HCO₃⁻ 39.6 mEqおよびVC 1.13 (L)、%VC 39.6%、FEV₁ 0.66 (L)、FEV_{1%}(G) 67.5%であった。長期NPPV開始年齢は68歳、平均NPPV期間は4.0年、平均LTOT継続期間は8.7年であった。2007年11月時点で長期NPPVを継続していたのは131例、死亡や気管切開下人工呼吸に移行および改善し中止した中断症例が136例、調査不十分で不明（そのほとんどの症例は調査中で判明する予定）が16例あった。

長期NPPVの導入時期で第1期～第4期に分けた症例間の比較を表1に示す。全症例は、第1期～第4期にかけて増加を続けている。肺結核後遺症と脊椎後側弯症は第2期～第4期で症例数に変化はないが、全体に対する割合は減少傾向にある。COPDは第1期から第2期にかけて症例数も全体に対する割合も増加したが、第2期～第4期では大きな変化は認められない。神経筋疾患や気管支拡張症は、徐々に増加してきているが、未だ全体に占める割合は大きくはない。心不全に伴うあるいは呼吸中枢に起因する睡眠呼吸障害に対する長期NPPVはごく少数であった。

結核後遺症と脊椎後側弯症174例における、急性期導入と慢性期導入の割合、男女比、長期NPPVを導入以前の長期酸素療法期間、長期NPPV導入時の年齢、PaCO₂、%VC、を第1期～第4期の比較を表2に示す。最近になるにつれ女性の割合が増加傾向にあり、また、高齢化が顕著になってきている。導入時の血液ガスに大きな変化はないが、肺機能的にはやや軽症例が増加する傾向にある。

結核後遺症と脊椎後側弯症174例における長期NPPVの継続率を図1に示す。1年継続率が96%、3年継続率が77%、5年継続率が62%、7年継続率が48%、9年継続率が37%、11年継続率が32%、13・14年継続率が27%であった。結核後遺症と脊椎後側弯の導入時期別の継続率を図2に示す。導入時の年齢が高くなってきているにもかかわらず、各期間の継続率に差は認められなかった。長期酸素療法導入後として算出した導入期間別の継続率を図3に示す。最近になるほど、継続率が良くなっている傾向がみとめられた。さらに、最近の高齢化の割に長期NPPVの継続率が低下しないことから、女性患者の増加による継続率の改善効果を考慮して、結核後遺症と脊椎後側弯症174例における男女別の長期NPPVの継続率を算出した(図4)。

COPD49例の急性期導入と慢性期導入の割合、男女比、長期NPPVを導入以前の長期酸素療法期間、長期NPPV導入時の年齢、PaCO₂、FEV₁、を第1期～第4期の比較を表3に示す。各期間のあいだに大きな変化は認められない。肺結核後遺症に比較してCOPDの継続率が良くない状況は変わっていない。1年継続率が89%、3年継続率が59%、5年継続率が37%、7年継続率が31%、9年継続率が16%であった。

考 察

長期NPPVの治療成績を報告した。肺結核後遺症および脊椎後側弯症の導入時の高齢化が顕著であった。その割には、継続率に変化はなく、女性患者の割合の増加や、もともと長期酸素療法と比較して安定していた患者が高齢に伴いNPPVを必要となってきた可能性が考えられた。いずれにせよ、肺結核後遺症および脊椎後側弯症においては、患者の高齢化に関係なく、長期NPPVには十分な治療効果があることが実証されたといえる。

女性の継続率が有意に高いことが判明したが、長期酸素療法の治療成績が女性ですぐれていることと共通している可能性がある。

最近の長期NPPV症例数が増加してきているが、気管支拡張症といった従来あまり対象とならなかった疾患群に用いられてきていることによるものと思われる。神経筋疾患はもともと長期NPPVのよい対象のはずであったが、積極的に用いる施設がある一方で、まったく用いられない施設も多いのが実情であった。今回の調査での神経筋疾患の増加は、たまたま以前はあまり用いられなかった呼吸管理方法がさかんに用いられる施設が増えたためと思われる。

結 論

京都大学・国立病院機構東京病院・国立病院機構南京都病院を中心に、1990年6月から2007年10月までに長期NPPV 283症例を経験した。最近の症例数の増加は適応疾患の拡大による可能性が高い。肺結核後遺症患者の長期NPPV 導入数はこの13年間ほど変化がないが、開始時の年齢は上昇傾向にある。ただし、開始時の年齢が上昇しても、長期NPPVの継続率には影響なく、5年継続率は、ほぼ60%で推移している。もともとLTOTで長期間安定していた症例が高齢化に伴い長期NPPVを必要とするようになった可能性がある。肺結核後遺症では女性の長期NPPV継続率が有意に高かった。肺結核後遺症に比較してCOPDの継続率が良くない状況（5年継続率37%）は変わっていない。

謝 辞

患者調査に御協力いただきました、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・遠藤和夫先生、京都堀川病院呼吸器科・安井浩明先生、豊郷病院呼吸器科・佐藤公彦先生に感謝申し上げます。特に、体調がすぐれないなか長時間の調査にご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 - 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.

CPAP継続例で、ESSの変化が少ない症例の検討

大阪回生病院睡眠医療センター

岡村 城志 大井 元晴

京都大学医学部保健学科

若村 智子

京都大学大学院医学研究科医療疫学分野

竹上 未紗 福原 俊一

はじめに

閉塞性睡眠時無呼吸症候群(Obstructive sleep apnea syndrome, OSAS)は、日中傾眠などの自覚症状だけでなく、心血管系の合併症を引き起こすことが明らかとなっている。OSASの治療として持続陽圧呼吸(Continuous positive airway pressure, CPAP)療法は、自覚症状の改善のみならず、これら合併症の予防にも効果があることが知られている。

閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (obstructive sleep apnea syndrome, OSAS) は、最近の国際分類では、1時間あたり10秒以上の閉塞性無呼吸および低呼吸(Apnea Hypopnea Index)が1時間に5回以上あり、自覚症状がある場合に診断されるが、AHIが15回以上であれば、必ずしも自覚症状はなくてもよいとされる¹⁾。

自覚症状の有無に関わらずOSASが予後の悪化因子となる可能性があるが、眠気の少ない場合はCPAPによる血圧への効果は少なく²⁾³⁾、降圧剤が投与されている場合の血圧への効果は少ない⁴⁾などが報告されている。

今回我々は、Epworth sleepiness scale (ESS)の低い症例、治療開始後の改善が乏しい症例において、CPAP療法の長期アドヒアランスと、降圧効果がみられるのかを検討した。

対象と方法

1. CPAP長期アドヒアランスとESSの検討

2003年4月から2004年2月までの間に大阪回生病院睡眠医療センターを受診し、ポリソムノグラフィー (Polysomnography, PSG)、または簡易型PSGで無呼吸低呼吸指数 (Apnea-hypopnea index, AHI)が20以上と診断され、CPAP療法を開始した患者404名を対象と

した。対象者の年齢は 50.7 ± 11.5 才 (男性363名、女性41名)であった。平均BMIは 27.6 ± 4.6 、平均AHIは 58.4 ± 30.8 であった。これらの患者をESS 7,11以上、および未満の群に分け、3年間にわたるCPAP療法の継続率を比較した。初診時と治療開始3ヶ月後のESSの差が3以上、および未満の群においても同様に検討した。3年間継続使用していた251名については前述同様の2群間で自己申告でのCPAP使用時間を比較した。

2. CPAPの血圧に対する効果とESSの検討

検討1の404名のうち、経過中に降圧剤が開始・変更になった症例をのぞき、高血圧症があり3年間CPAP治療継続した124名を対象とした。対象者の年齢は 52.6 ± 10.5 才 (男性113名、女性11名)であった。平均BMIは 28.6 ± 4.5 、平均AHIは 63.4 ± 30.6 /hr、平均血圧 $140.9 \pm 16.1/89.6 \pm 12.8$ mmHgであった。124名中、降圧剤服用者は76名で、全体の61.3%であった。

ESS (Epworth sleepiness score) ⁵⁾は、初診時と、CPAP開始後3ヶ月の調査を用いた。ESSの得点分布は、0~24で、高い値ほど、眠気が強いことを示す。血圧測定は、受診時の毎回測定され、2回測定の平均値を解析に用いた。高血圧の定義は、初診時の血圧が収縮期140 mmHgもしくは拡張期90 mmHg以上もしくは降圧剤服用例とした。今回の解析では、初診時、CPAP開始後1、3、6、12、18、24、30、36ヶ月の血圧の結果を用いた。

3. 統計解析

全ての統計は、統計ソフト (SPSS ver.14) を用いて行った。グループ間のCPAP継続率の比較にはlog rank検定を行った。血圧の経時的変化についてはくりかえしのある一元分散分析 (one-way ANOVA) を用い、有意差が認められた場合、多重比較にCPAP開始1ヶ月目

を対象カテゴリとしたDunnett法を用いた。グループ間の比較には、対応のない検定を行った。

結 果

1. CPAP長期アドヒアランスとESSの検討

対象404名のうち、昼間の眠気の程度をESS 11および7以上と未満の2群間で分けた場合、BMI、AHIはESS高値の群で有意に高かった。初診時と治療開始3ヶ月後のESSの差が3以上、および未満の2群に分けた場合も、ESSの改善度の大きい群で有意に高かった。また、年齢はESS低値、ESS改善度低値の群で高い傾向にあり、ESS7以上、未満の2群間でその差は有意であった(表1)。

CPAPの継続率は、いずれの群間においても有意な差を認めなかった。CPAPの1晩あたりの平均使用時間は、ESS 11および7以上、未満の2群に分けた場合3年間いずれの時点においても、昼間の眠気が少ない群で使用時間が長い傾向にあった。ESS11以上、未満2群間の治療開始1ヶ月目のみで有意な差を認めた(4.5±1.7 vs 4.9±1.5)。ESS7で2群間に分けた場合は全期間にわたって使用時間の差は有意ではなかった(図1)。初診時ESSと治療開始3ヶ月後のESSの改善が3以上、3未満の2群に分けた場合は平均使用時間の差に一定の傾向を認めなかった。

2. CPAPの血圧に対する効果とESSの検討

対象者124名の血圧では、収縮期血圧で治療開始1ヶ月(137.6±14.9 mmHg)と比較して、18ヶ月(131.8±13.9mmHg)、30ヶ月(130.2±13.3mmHg)、36ヶ月(132.8±13.4)との間で有意な低下が認められた。拡張期血圧では、CPAP開始1ヶ月(88.5±9.4mmHg)とCPAP治療開始時12ヶ月以降(84.5±10.5mmHg, 83.5±10.9mmHg, 84.3±11.6mmHg, 82.9±10.0, 83.1±10.2mmHg)の血圧の間で有意な差が認められた(図2)。

初診時の昼間の眠気が強いかどうか(ESS≥7、ESS<7)で比較すると、初診時の日中の眠気が強い群(n=94)も弱い群(n=30)のどちらのグループでも、収縮期血圧では30ヶ月目でのみ有意な変化がみられた。拡張期血圧では、CPAP開始後1ヶ月と比較してESS7以上の群では18ヶ月目以降、ESS7未満の群でも30ヶ月目以降で有意な低下が見られた(図3・4)。

ESSの変化度を初診時の値とCPAP開始3ヶ月目の値の差で求め、差が3以上の群(n=94)と3未満の群(n=30)で比較すると、両群とも、収縮期血圧ではCPAP開

始後1ヶ月と比較して、18ヶ月と30ヶ月目で有意な変化がみられ、拡張期血圧では、18ヶ月目以降有意な低下が見られた。眠気の違いによる血圧の低下に特徴は見られなかった。

CPAPを一晩あたり使用時間が4時間以上の群(n=92)と4時間未満(n=32)の群を比較すると、4時間以上群では、収縮期血圧はCPAP開始後1ヶ月と比較して、18ヶ月と30ヶ月目で有意な変化がみられ、拡張期血圧では、12ヶ月目以降有意な低下が見られた。一方4時間未満群では拡張期血圧の36ヶ月目でのみ有意な低下がみられた。

対象患者のうち、降圧剤を服用している群(服薬群)と、服用していない群(非服薬群)で比較した場合、服薬群では収縮期血圧で18ヶ月目以降、拡張期血圧では12ヶ月目以降に有意な低下を認めたのに対して、非服薬群では拡張期血圧の18ヶ月目と30ヶ月目でのみ有意な差を認めた。

考 察

1. CPAP長期アドヒアランスとESSの検討

今回の我々の検討では、ESS 7および11を基準とした自覚的な眠気の重症度群別で、CPAPの長期にわたる継続率に差は認めなかった。また、CPAP使用時間においても2群間の差は認めず、むしろESSの低い群で使用時間が長い傾向にあった。従来CPAP使用時間に関する検討は少ないが、これらの理由を明らかにするため、今後性別、AHI、BMI、CPAP圧などの、交絡因子となりうる要素を含めた解析が必要である。治療前後のESS改善度別の比較でも、CPAP継続率、使用時間に有意な差を認めておらず、ESSによる自覚的な眠気の重症度、改善度により、長期のCPAPアドヒアランスを予測することは出来ないと考えられる。

2. CPAPの血圧に対する効果とESSの検討

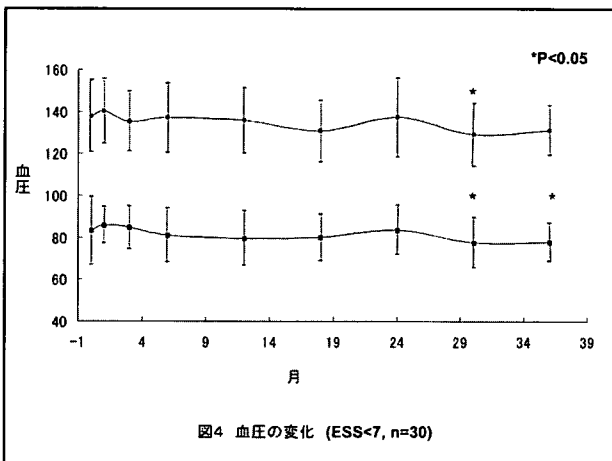
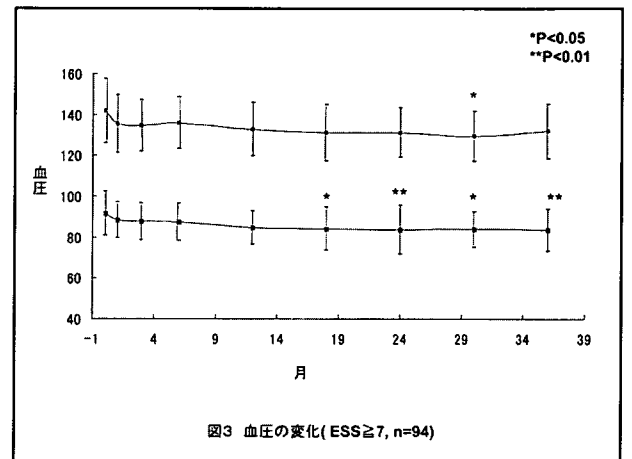
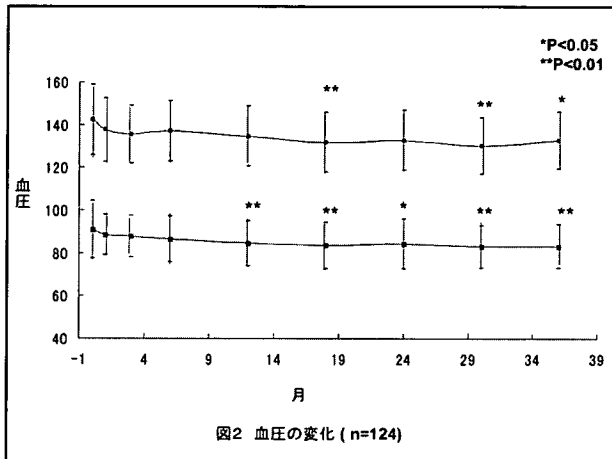
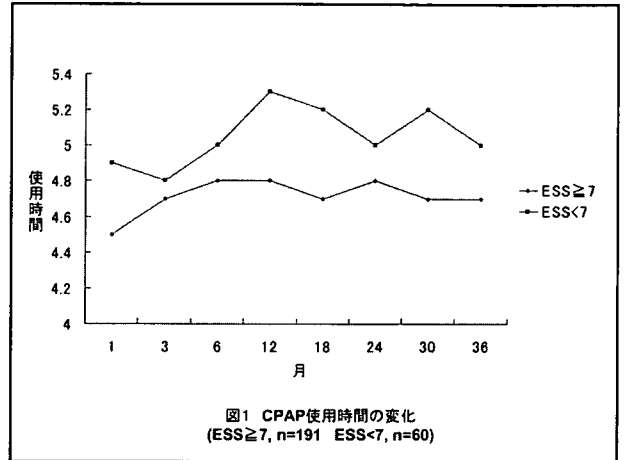
高血圧を合併した睡眠時無呼吸症候群患者において、長期にわたってCPAP治療を継続した場合、12ヶ月目以降に有意な降圧を認めた。今回の検討では、初診時の白衣高血圧の効果を除くため、CPAP治療開始1ヶ月目の血圧を対象として用いたが、初診時血圧を用いた場合は降圧効果がより顕著であった。

従来昼間の眠気の少ない症例では4-6週間のCPAP治療による降圧効果が認められないとする報告があったが^{2),3)}、今回の検討ではESSの低い(<7)群においても、30ヶ月、36ヶ月目の拡張期血圧の低下は有意であり、より

表1 対象患者 404名の内訳

	n=404	ESS		ESS		ESS M0-M3	
		≥11	<11	≥7	<7	≥3	<3
年齢	50.7±11.5	49.9±10.3	51.4±1.1	49.9±1.1	53.0±12.7*	50.5±11.3	51.6±11.3
男性(%)	363(89.9)	158(93.0)	205(87.6)	271(91.6)	92(85.2)	282(90.1)	81(89.0)
BMI	27.6±4.6	28.9±7.1*	27.0±4.4*	27.9±4.6*	26.8±4.6*	27.9±4.8*	26.5±3.8*
AHI	58.4±30.8	62.9±30.8*	55.3±3.0*	59.0±3.0*	57.0±30.8	60.5±31.5*	51.4±27.6*
Lowest SpO2	71.3±11.3	69.6±11.8*	72.4±1.0*	70.7±1.8	72.9±9.5	70.9±11.1	72.4±11.9
継続期間	28.7±11.9	29.1±11.8	28.3±2.0	28.8±1.9	28.3±12.0	28.4±12.3	29.5±10.5

*P<0.05



長期にCPAP治療を継続した場合、降圧効果が得られる可能性があると考えられた。

従来、降圧薬を内服している患者ではCPAPの降圧効果が乏しいと報告されているが⁴⁾、我々の検討では降圧薬服用群では、血圧の低下が顕著であった。服薬コンプライアンスや、背景因子を含めた検討が必要であると考えられた。

参考文献

- 1) Flemon WW, et al: Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in research. The report of American Academy of Sleep medicine task force. Sleep 22:667-689, 1999.
- 2) Barbe F. et al: Treatment with continuous positive air way pressure is not effective in patients with sleep apnea but no daytime sleepiness. Ann Intern Med. 134:1015-1023, 2001.
- 3) Robinson GV. et al: Continuous positive airway pressure does not reduce blood pressure in nonsleepy hypertensive OSA patients. Eur Respir J. 27:1229-1235, 2006.
- 4) Campos-Rodriguez F. et al: Effect of continuous positive airway pressure on ambulatory BP in patients with sleep apnea and hypertension, A placebo-controlled trial. Chest. 129: 1459-1467, 2006.
- 5) Johns MW. et al: A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth Sleepiness Scale. Sleep 14:540-545, 1991.

L-カルボシステインの 呼吸器ウイルス感染抑制効果

東北大学病院老年科

山谷 睦雄 吉田 元樹 浅田 成紀 久保 裕司
東京慈恵会医科大学呼吸器内科
中山 勝敏

はじめに

RSウイルスは乳幼児の細気管支炎の原因ウイルスであると同時に気管支喘息や慢性閉塞性肺疾患（COPD）の急性増悪の原因ウイルスである。RSウイルスは感染を抑制する医薬品が実用化されていない。RSウイルスの細胞側受容体としてsmall GTP ase (Rho A)が細胞融合、ウイルス進入に関係すると報告されている¹⁾。昨年度までバフィロマイシンやエリスロマイシン、クラリスロマイシンなどのマクロライドのRSウイルス感染抑制作用および血管内皮細胞や気道上皮細胞におけるRho A機能抑制効果を報告した。

本研究班において、喀痰調整薬であるL-カルボシステインが風邪の主因であり、COPD増悪を引き起こすライノウイルス感染抑制効果をこれまで報告してきた²⁾。L-カルボシステインはライノウイルス感染受容体の発現を抑制し、ライノウイルスRNA進入経路である酸性エンドゾーム機能を抑制して、気道上皮細胞におけるライノウイルス感染を抑制した²⁾。

また、L-カルボシステインがCOPD患者の風邪罹患および増悪回数を減少する効果を有することを、私たちの施設³⁾および当研究班の多施設研究で報告した。COPD増悪を引き起こすウイルスはライノウイルスはじめ、インフルエンザウイルス、RSウイルスなど多種が報告されている⁴⁾。

このような背景をもとに、今年度はL-カルボシステインのインフルエンザウイルスおよびRSウイルス感染抑制効果を、気道上皮細胞を用いて検討した。

(倫理面への配慮)

ヒト気管上皮細胞培養について東北大学医学部倫理委員会の承認を得て行なった。

研究方法

ヒト気管上皮細胞を試験管に培養し、A香港型インフルエンザウイルス 10^4 TCID₅₀ units/ml (TCID₅₀; tissue culture infective dose 50)あるいはRSウイルス 10^4 TCID₅₀ units/mlを感染させた。インフルエンザウイルスを感染した気道上皮細胞は、ウイルス感染後33°Cで5% CO₂-95% room airインキュベータで静置した。RSウイルスを感染した気道上皮細胞は、ウイルス感染後33°Cで回転培養した⁵⁾。ウイルス感染3日前からL-カルボシステイン(10 μ M)をヒト気管上皮細胞に作用させた。ウイルス感染前、感染後24時間、72時間および144時間の時点で培養液を回収し、インフルエンザウイルス量およびRSウイルス量を測定した。インフルエンザウイルス量の測定は、10倍希釈した培養液をHep-2細胞に感染させ、50%細胞変性効果を示す希釈倍率(TCID₅₀; tissue culture infective dose 50, units/ml)で求めた。RSウイルス量の測定は、10倍希釈した培養液をHep-2細胞に感染させ、50%細胞変性効果を示す希釈倍率(TCID₅₀ units/ml)で求めた。また、ヒト気管上皮培養液インターロイキン-1 β (IL-1 β)およびIL-8放出量を測定した。

研究結果

A香港型インフルエンザウイルス 10^4 TCID₅₀ units/mlを感染させた後、ヒト気管上皮細胞の培養液中のインフルエンザ放出量は時間とともに増加した(2.9 \pm 0.1 log TCID₅₀ U/ml/24h, day 1; 4.5 \pm 0.3 log TCID₅₀ U/ml/24h, day 3; 5.5 \pm 0.4 log TCID₅₀ U/ml/24h, day 5)。ヒト気管上皮細胞をL-カルボシステイン(10 μ M)で作用させた場合、培養液培養液放出量は減少した(図1左)。

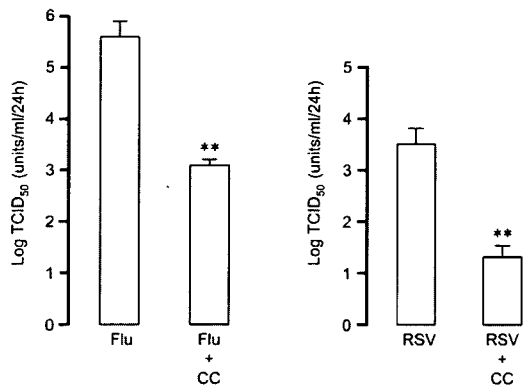


図1 L-カルボシステインの培養液インフルエンザウイルスおよびRSウイルス放出抑制効果
ヒト気管上皮細胞培養液へのインフルエンザ放出量(Flu) (左) およびRSウイルス放出量(RSV) (右) はL-カルボシステイン(10 μ M)で作用させた場合(Flu + CCおよびRSV + CC)、減少する。** $P < 0.01$: ウイルス感染に対する有意差。

同様に、ヒト気管上皮細胞をL-カルボシステイン(10 μ M)で作用させた場合、培養液RSウイルス培養液放出量は減少した(図1右)。

さらに、L-カルボシステインは、ヒト気管上皮細胞において、培養液インフルエンザウイルス培養液放出量およびRSウイルス培養液放出量を濃度依存性に減少した(図2)。

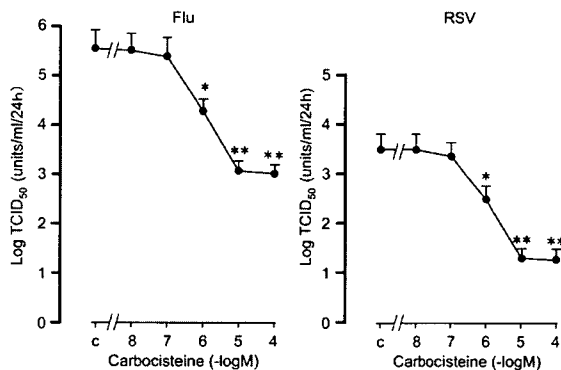


図2 L-カルボシステインの培養液インフルエンザウイルスおよびRSウイルス放出抑制効果
L-カルボシステイン(Carbocisteine)はヒト気管上皮細胞培養液へのインフルエンザ放出量(Flu) (左) およびRSウイルス放出量(RSV) (右) を濃度依存性に減少する。* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$: コントロール(C)に対する有意差。

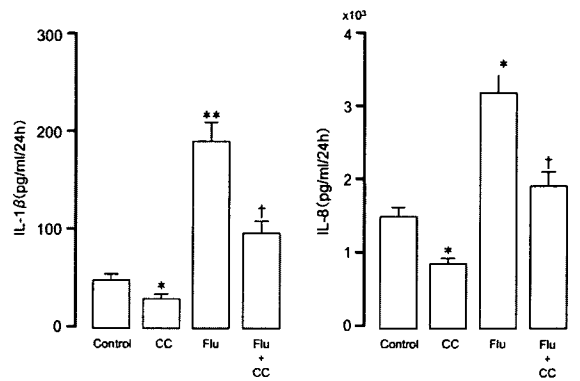


図3 L-カルボシステインのインフルエンザウイルス感染前後サイトカイン放出抑制効果
インフルエンザウイルス感染前(day 0)にヒト気管上皮細胞培養液に放出されるIL-1 β およびIL-8はL-カルボシステイン(CC, 10 μ M)で減少する。インフルエンザウイルス感染後IL-1 β およびIL-8は増加する(Flu)。L-カルボシステインでインフルエンザウイルス感染後の培養液IL-1 β およびIL-8増加を抑制する(Flu + CC)。* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$: コントロール(Control)に対する有意差。† $P < 0.01$: インフルエンザウイルス感染(Flu)に対する有意差。

ウイルスを感染させる前において、L-カルボシステイン(10 μ M)はヒト気管上皮細胞の培養液IL-1 β およびIL-8放出を減少させた(図3、4)。

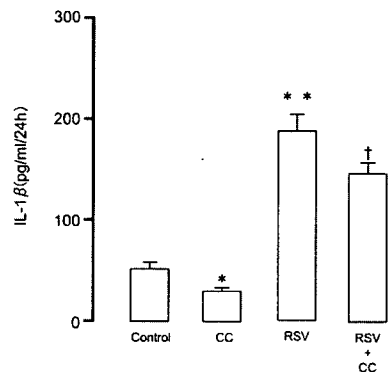


図4 L-カルボシステインのRSウイルス感染前後サイトカイン放出抑制効果
RSウイルス感染前(Control)にヒト気管上皮細胞培養液に放出されるIL-1 β はL-カルボシステイン(CC, 10 μ M)で減少する。RSウイルス感染後IL-1 β は増加する(RSV)。L-カルボシステインでRSウイルス感染後の培養液IL-1 β 増加を抑制する(RSV + CC)。* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$: コントロールに対する有意差。† $P < 0.01$: RSウイルス感染(RSV)に対する有意差。

インフルエンザウイルス感染後IL-1 β およびIL-8は増加した。さらに、L-カルボシステインの処理でインフルエンザウイルス感染後の培養液IL-1 β およびIL-8増加は抑制された(図3)。

同様に、RSウイルス感染後IL-1 β は増加した。さらに、L-カルボシステインの処理でRSウイルス感染後の培養液IL-1 β 増加は抑制された(図4)。

考 察

本研究班において、喀痰調整薬であるL-カルボシステインが風邪の主因であり、COPD増悪を引き起こすライノウイルス感染抑制効果をこれまで報告してきた²⁾。L-カルボシステインはライノウイルス感染受容体の発現を抑制し、ライノウイルスRNA進入経路である酸性エンドゾーム機能を抑制して、気道上皮細胞におけるライノウイルス感染を抑制した²⁾。

また、L-カルボシステインがCOPD患者の風邪罹患および増悪回数を減少する効果を有することを、私たちの施設³⁾および当研究班の多施設研究で報告した。COPD増悪を引き起こすウイルスはライノウイルスはじめ、インフルエンザウイルス、RSウイルスなど多種が報告されている⁴⁾。

インフルエンザウイルスが受容体に結合した後、酸性エンドゾームを経由してインフルエンザウイルスRNAを細胞質に放出し、ウイルスの複製が始まる⁶⁾。私たちはL-カルボシステインのライノウイルス感染抑制研究において、ライノウイルスRNA進入経路である酸性エンドゾーム機能の抑制を見出している。したがって、本研究におけるL-カルボシステインのライノウイルス感染抑制効果の機序の一つとして、インフルエンザウイルスRNA進入抑制効果が考えられる。

RSウイルスは乳幼児の急性細気管支炎の原因ウイルスとされていたが、最近になって高齢者の感冒あるいはCOPD急性増悪の原因ウイルスとしての存在が報告されるようになった。RSウイルスの感染はウイルス蛋白として接着蛋白(attachment protein: G蛋白)および細胞融合蛋白(fusion protein: F蛋白)の存在が明らかになっている。また、感染する細胞側の受容体としてヘパラン硫酸およびsmall GTP aseが報告されている。Small GTP aseはsmall GTP-binding protein RhoAとも呼ばれ、細胞骨格を制御する蛋白としての研究がこれまでなされ、呼吸器・循環器領域では血管内皮細胞の透過性に関与する報告がなされてきた。活性化されたRhoAは細胞膜に

移動してRSウイルスに結合し、RSウイルスの細胞内進入や細胞融合に関係する^{1,6)}。RhoAの合成ペプチドは細胞実験においてRSウイルスの感染を抑制することが報告された。抗RSウイルスヒト化モノクローナル抗体(パリピスマブ、製品名シナジス)は発売されているが、RSウイルス感染を抑制する治療薬は開発されていない。

これまでの研究で私たちはRhoAの機能抑制が報告されているマクロライド抗生物質バフィロマイシン⁷⁾、臨床で使用されているマクロライドであるエリスロマイシンおよびクラリスロマイシンがRSウイルス感染を抑制することを明らかにした。また、これらの薬品がRhoAの活性化を抑制していることを、血管内皮細胞および気道上皮細胞を用いて明らかにした。

L-カルボシステインがRhoAの活性化を抑制するかどうか、作用機序に関してさらに検討の予定である。

結 論

喀痰調整薬L-カルボシステインはヒト培養気管上皮細胞において、インフルエンザウイルスおよびRSウイルス感染を抑制する効果を有する。また、炎症性サイトカイン放出を減少させ、気道炎症を抑制する効果が示唆された。

参考文献

1. Pastey MK, Gower TL, Spearman PW, et al: A RhoA-derived peptide inhibits syncytium formation induced by respiratory syncytial virus and parainfluenza virus type 3. *Nat Med* 2000; 6: 35-40.
2. Yasuda H, Yamaya M, Sasaki T, et al: Carbocysteine inhibits rhinovirus infection in human tracheal epithelial cells. *Eur Respir J* 2006; 28: 51-58.
3. Yasuda H, Yamaya M, Sasaki T, et al: Carbocysteine reduces frequency of common colds and exacerbations in COPD patients. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54: 378-380.
4. Sethi S: New developments in the pathogenesis of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Infect Dis* 2004; 17: 113-119.
5. Ishizuka S, Yamaya M, Suzuki T, et al: Effects of rhinovirus infection on the adherence of *S. pneumoniae* to cultured human airway epithelial cells. *J Infect Dis* 2003; 188: 1928-1939.