

life in patients under long-term oxygen therapy: A home-based descriptive study. *Respir Med* 1997;91:592-602

30. Borak J, Sliwinski P, Piasecki Z, et al. Psychological status of COPD patients on long term oxygen therapy. *Eur Respir J* 1991;4:59-62

# 慢性閉塞性肺疾患増悪をもたらす呼吸器ウイルス感染症の検討

研究協力者 山谷 睦雄 東北大学先進感染症予防学寄附講座 教授

研究協力者 中山勝敏 (東京慈恵会医科大学呼吸器内科)  
佐々木陽彦 (東北大学大学院医学系研究科呼吸器病態学分野)  
安田浩康 (東北大学未来医工学治療開発センター臨床応用部門)  
吉田元樹、浅田成紀 (東北大学病院老年科)  
久保裕司 (東北大学大学院医学系研究科先進感染症予防学寄附講座)  
新矢恭子 (神戸大学大学院医学系研究科人獣共通感染症講座)

## はじめに

インフルエンザウイルス感染はライノウイルスと同様に、慢性閉塞性肺疾患(COPD)増悪を惹起することが報告されてきた<sup>1)</sup>。インフルエンザウイルスは気道上皮細胞に感染して細胞傷害や細胞刺激を生じ、気道炎症を引き起こす。私たちはこれまで、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ライノウイルス感染に加えてインフルエンザウイルス感染を抑制することを報告してきた。今年度はインフルエンザウイルス感染抑制機序として、感染受容体発現抑制作用に関して検討を加えた。

さらに、私たちは本研究班においてこれまで、プロトンポンプ阻害薬(PPI)のライノウイルス感染抑制効果および気道炎症効果を報告してきた<sup>2)</sup>。この気道上皮細胞における効果は、COPD患者の風邪罹患および呼吸不全抑制効果を有するL-カルボシステインやマクロライドと同様の作用である<sup>3,4)</sup>。そこで、今年度はCOPD患者の風邪罹患および呼吸不全に対するプロトンポンプ阻害薬の抑制効果を調査し

た。

(倫理面への配慮)

ヒト気管上皮細胞培養、およびプロトンポンプ阻害薬のCOPDにおける風邪罹患および呼吸不全に対する抑制効果調査は東北大学医学部倫理委員会の承認を得て行なった。

## 対象と方法

1) ヒト剖検気管を約1cm x 1cmの大きさに揃え、6-ウエルプレートで培養した。L-カルボシステイン(10 μM)を加え、24時間培養したのち固定、染色した。ヒト型インフルエンザ感染受容体 SAα2,6Gal は FITC をラベルした *Sambucus nigra* lectin 方法で染色した<sup>5)</sup>。さらに、インフルエンザ感染に対する L-カルボシステインの抵抗性増加作用を調べた。ヒト気管上皮細胞を試験管に培養し、ウイルス感染3日前からL-カルボシステイン(10 μM)をヒト気管上皮細胞に作用させた。その後、A香港型インフルエンザウイルスを 10<sup>1</sup> ~ 10<sup>4</sup> TCID<sub>50</sub> units/ml(TCID<sub>50</sub>; tissue culture

infective dose 50)の濃度で準備し、1時間感染させた。インフルエンザウイルスを感染した気道上皮細胞は、ウイルスを除去、洗浄し、培養液で置換した。ウイルス感染後33°Cで5% CO<sub>2</sub>-95% room airインキュベータで静置した。ウイルス感染前、感染後24時間、72時間の時点で培養液を回収し、培養液インフルエンザウイルスが検出できる感染ウイルス量を評価した。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MDCK細胞に感染させ、50%細胞変性効果を示す希釈倍率(TCID<sub>50</sub> units/ml)で求めた。

2) COPD患者106名をランダムに2群に分け、プロトンポンプ阻害薬であるランソプラゾール(30mg)を内服する群と非内服群に分けた。ランソプラゾール内服群50名(平均年齢75歳、男性47名、女性3名)と非内服群50名(コントロール群; 平均年齢75歳、男性48名、女性2名)で結果が得られた。風邪罹患回数および増悪回数を1年間調査した。風邪罹患はJacksonらの基準、増悪はAnthonisenの基準に従って判定した。

## 結果

1) A香港型インフルエンザウイルスの感染受容体であるSAα2,6Galの発現をヒト気管上皮粘膜側に認めた(図1左)。L-カルボシステイン(10 μM)添加による気管上皮培養(24時間)により、受容体の発現は抑制された(図1右)。

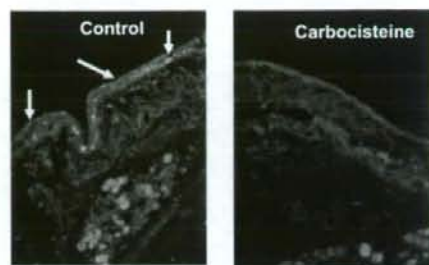


図1. L-カルボシステインのヒト型インフルエンザウイルス感染受容体発現抑制効果  
ヒト気管上皮細胞粘膜側表面に緑色に染色される感染受容体SAα2,6Galの発現を認める(矢印)(左図、Control)。L-カルボシステイン(10 μM; Carbocisteine)で作用させた場合、受容体の発現は減少する。

さらに、L-カルボシステイン(10 μM)を培養ヒト気管上皮細胞に作用させた場合、インフルエンザ感染が成立する感染インフルエンザ量は作用させなかった場合に比較して増加した(図2)。

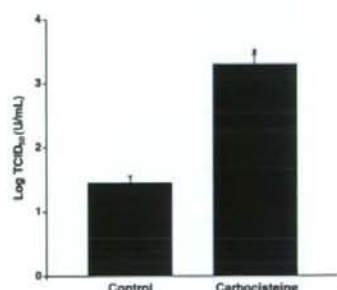


図2. L-カルボシステイン(10 μM)によって(Carbocisteine)感染が成立する感染インフルエンザ量は、作用させなかった場合(Control)に比較して明らかに増加した。\*P<0.05。

また、インフルエンザウイルス 10<sup>4</sup> TCID<sub>50</sub> 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 ± 0.1 log TCID<sub>50</sub> U/ml/24h, day 1; 4.5 ± 0.3 log TCID<sub>50</sub> U/ml/24h, day 3; 5.5 ± 0.4 log



TCID<sub>50</sub> U/ml/24h, day 5)。ヒト気管上皮細胞をL-カルボシステイン(10 μM)で作用させた場合、培養液インフルエンザウイルス放出量は減少した。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を濃度依存性に減少した。

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 μM)はヒト気管上皮細胞の培養液 IL-1β および IL-8 放出を減少させた(図3)。インフルエンザウイルス感染後 IL-1β および IL-8 は増加した。さらに、L-カルボシステインを処理した気道上皮細胞においてインフルエンザウイルス感染後の培養液 IL-1β および IL-8 増加は抑制された(図3)。

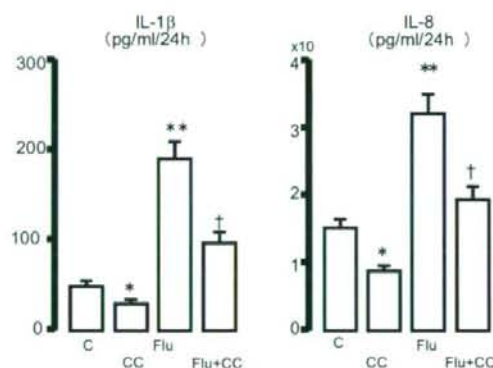


図3 L-カルボシステインのインフルエンザウイルス感染前後サイトカイン放出抑制効果  
インフルエンザウイルス感染前(day 0)にヒト気管上皮細胞培養液に放出される IL-1β および IL-8 は L-カルボシステイン(CC, 10 μM)で減少する。インフルエンザウイルス感染後 IL-1β および IL-8 は増加する(Flu)。L-カルボシステインでインフルエンザウイルス感染後の培養液 IL-1β および IL-8 増加を抑制する(Flu + CC)。\*P<0.05, \*\*P<0.01: コントロールに対する有意差。†P<0.01: インフルエンザウイルス感染(Flu)に対する有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

2) プロトンポンプ阻害薬の風邪および COPD 増悪回数抑制効果を調査した患者の特徴は表1に示した。

PPI (ランソプラゾール) 内服群と非内服群において、喫煙歴、インフルエンザワクチン接種率、肺機能、病期に差を認めなかった。患者は抗コリン薬、β2 刺激薬、メチルキサンチンの治療を受けた。治療内容は両群で差を認めなかった。

風邪罹患回数は PPI 内服群 (1.22±0.29 回/年) では非内服群 (2.04±0.43 回/年) に比べて減少傾向にあった。しかし、統計学的有意差 (Student t-test) を認めなかった (P=0.12)。年間に3回以上の風邪に罹患した患者数 (12%対 26%) も同様の結果であった(表2)。

これに対して、増悪回数は PPI 内服群 (0.34±0.10 回/年) では非内服群 (1.18±0.20 回/年) に比べて減少した (P=0.0003)。年間に1回以上の増悪を生じた患者数 (24%対 52%) も同様の結果であった(表2)。

表 1. 調査した COPD 患者の特徴

項目	PPI 群 (n=50)	対照群 (n=50)	p Value
年齢, yr	74.9±1.3	74.8±1.1	0.95**
性別, n			
男性	47 (94)	48 (96)	>0.99††
女性	3 (6)	2 (4)	
喫煙歴, pack-year	48.7±6.1	59.7±5.2	0.18**
インフルエンザワクチン, n	27 (54)	18 (36)	0.070†
気管支拡張薬, n			
抗コリン薬	20 (40)	29 (58)	0.072†
β2-刺激薬	23 (46)	22 (44)	0.84†
メチルキサンチン	26 (52)	30 (60)	0.42†
気管支拡張薬使用	50 (100)	50 (100)	>0.99††
吸入ステロイド	13 (26)	12 (24)	0.82†
肺機能			
% VC, %	81.5±3.3	80.2±3.0	0.77**
FEV1/FVC, %	56.3±2.2	56.5±1.5	0.93**
FEV1 %pred, %	65.4±5.4	61.1±3.7	0.50**
COPD 病期, n			0.45†
I	16 ((32)	11(22)	
II	14 (28)	18 (36)	
III	17 (34)	20 (40)	
IV	3 (6)	1 (2)	

\* Data are given as the mean ± SE or No. (%).

\*\* Data were analyzed by Student *t*-test

† Data were analyzed by Chi square test

†† Data were analyzed by Fisher's exact test

	PPI群	対照群	P値
<b>風邪罹患</b>			
平均回数、回/年	1.22±0.29	2.04±0.43	0.12
1回以上罹患した患者	26 (52%)	27(54%)	0.84
3回以上罹患した患者	6 (12%)	13(26%)	0.07
<b>増悪</b>			
平均回数、回/年	0.34 ( 0.10)	1.18 ± 0.20	0.0003
1回以上生じた患者数	12 (24%)	26 (52%)	0.0039

表 2 プロトンポンプ(PPI)阻害薬の COPD における風邪罹患および増悪に対する抑制効果

また、多変量解析において、プロトンポンプ阻害薬は風邪罹患回数および増悪回数を減少させる影響因子となった(表 3)。逆に、病期の進行は風邪罹患回数および増悪回数を増加させる要因であった。

	P値	Odd比	95%CI
<b>プロトンポンプ阻害薬使用</b>			
風邪罹患	0.048	0.28	0.08-0.99
増悪	0.004	0.23	0.08-0.62
<b>病期</b>			
風邪罹患			
病期IV対I	0.008	43.2	2.7-703.2
増悪			
病期III対I	0.04	3.9	1.1-14.3
病期IV対I	0.006	45.6	3.0-690.3

表 3 COPD における風邪罹患および増悪におよぼす影響因子

### 考察

1) 本研究班において、喀痰調整薬(去痰薬)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を抑制する効果があることをこれまで報告してきた<sup>3)</sup>。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する効果を有する<sup>3)</sup>。

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、私たちの施設および当研究班の多施設研究で報告した<sup>6)</sup>。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。昨年度はインフルエンザウイルスに対



するL-カルボシステインの感染抑制効果を報告した。本年度は感染抑制の機序を検討した。

ヒト型インフルエンザウイルスは気道上皮細胞膜上の受容体 SA $\alpha$ 2,6Gal に結合した後、細胞質の酸性エンドゾームを經由してインフルエンザウイルス RNA を細胞質内に放出し、ウイルスの複製が始まる<sup>7-9)</sup>。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<sup>3)</sup>。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。

さらに、今年度の研究において、ヒト型インフルエンザ感染受容体である SA $\alpha$ 2,6Gal の発現を検討した。感染受容体はヒト気管上皮粘膜側に認められた。L-カルボシステイン(10  $\mu$ M)添加による気管上皮培養(24 時間)により、受容体の発現は抑制された。したがって、酸性エンドゾーム減少に加えて、受容体発現抑制も L-カルボシステインによるインフルエンザ感染抑制作用に関与している可能性が示唆された。

2) 臨床研究において、調査の対象となった COPD 患者における風邪罹患回数はプロトンポンプ阻害薬(PPI)内服群では非内服群に比べて減少傾向にあった。しかし、統計学的有意差(Student t-test)を認めなかった。これに対して、増悪回数はPPI内服群では非内服群に比べて減少した。年間に1回以上の増悪を生じた患者数(24%

対 52%)も同様の結果であった。他方、多変量解析において、プロトンポンプ阻害薬は風邪罹患回数および増悪回数を減少させた。

このように、PPIの抑制効果は増悪回数減少に対して強い結果となった。風邪回数も多変量解析で有意に減少したが、抑制効果は増悪に比べて弱い結果となった。違いの理由は現時点において明確でない。本研究における対象者は明らかな胃食道逆流症状を認めない COPD 患者であった。しかし、胃食道逆流現象が気管支収縮や気道分泌、誤嚥による気道炎症に関与し、症状のある COPD 患者では増悪頻度が多いとの報告がされている<sup>10)</sup>。PPIによる風邪抑制に加えて胃食道逆流に伴う病態の抑制の関与も COPD 増悪抑制の機序として考えられる。

PPIは気道上皮細胞におけるライノウイルス感染受容体 ICAM-1(細胞接着分子)の発現抑制と、ライノウイルス RNA 進入経路である酸性エンドゾームの減少を介してライノウイルス感染を抑制する<sup>2)</sup>。さらに、ライノウイルス感染による炎症性サイトカインの放出を抑制する。このように、PPIはライノウイルス感染抑制作用に加えて気道炎症抑制作用を有している<sup>2)</sup>。したがって、胃食道逆流による誤嚥あるいは神経反射による気道炎症を抑制し、COPD 増悪抑制に関与している可能性がある。今後、明らかな胃食道逆流症状を有する患者を対象とした調査も必要と考えられる。

## 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、感染受容体発現抑制とウイルス RNA 進入抑制を介したインフルエンザウイルス感染抑制効果を有すると示唆された。プロトンポンプ阻害薬は COPD における風邪罹患回数および増悪回数を減少させた。COPD の長期管理におけるプロトンポンプ阻害薬の有用性が示唆された。

#### 参考文献

- 1) Hayden FG, Gwaltney JM. Jr. Viral infections: Textbook of Respiratory Medicine, Saunders Co., Philadelphia, 1988; pp748-802.
- 2) Sasaki T, Yamaya M, Yasuda H, et al. The proton pump inhibitor lansoprazole inhibits rhinovirus infection in cultured human tracheal epithelial cells. *Eur J Pharmacol* 509: 201-210, 2005.
- 3) Yasuda H, Yamaya M, Sasaki T, et al. Carbocisteine inhibits rhinovirus infection in human tracheal epithelial cells. *Eur Respir J* 28: 51-58, 2006.
- 4) Suzuki T, Yamaya M, Sekizawa K, et al. Erythromycin inhibits rhinovirus infection in cultured human tracheal epithelial cells. *Am J Respir Crit Care Med* 165: 1113-1118, 2002.
- 5) Shinya K, Ebina M, Yamada S, et al. Influenza virus receptors in the human airway. *Nature* 440: 435-436, 2006.
- 6) Yasuda H, Yamaya M, Sasaki T, et al. Carbocisteine reduces frequency of common colds and exacerbations in COPD patients. *J Am Geriatr Soc.* 54: 378-380, 2006.
- 7) Rogers GN, Paulson JC. Receptor determinants of human and animal influenza virus isolates: Differences in receptor specificity of the H3 hemagglutinin based on species of origin. *Virology* 127: 361-373, 1983.
- 8) Sieczkarski SB, Brown HA, Whittaker GR. Role of protein kinase C betaII in influenza virus entry via late endosomes. *J Virol* 77: 460-467, 2003.
- 9) Stegmann T, Morselt HW, Scholma J, et al. Fusion of influenza virus in an intracellular compartment measured by fluorescence dequenching. *Biochim Biophys Acta* 904: 165-170, 1987.
- 10) Rascon-Aguilar IE, Pamer M, Wludyka P, et al. Role of Gastroesophageal Reflux symptoms in exacerbations of COPD. *Chest* 130: 1096-1101, 2006.



## COPD 患者に対するチオトロピウムの効果に関する多面的検討—運動耐容能を中心に—

公立陶生病院 呼吸器・アレルギー内科

谷口博之、木村智樹、近藤康博、西山理、加藤景介、片岡健介

同 中央リハビリテーション部

渡辺文子、小川智也、有菌信一

### はじめに

COPD は、閉塞性の呼吸機能障害を示す進行性の疾患であり、現在診断や重症度は一秒量 (forced expiratory volume in one second: FEV<sub>1</sub>) で規定されている。FEV<sub>1</sub> はまた、予測値に対する割合で重症度を規定しており、予後の予測因子のひとつとして報告され、運動能力にも影響を与える。一方、最近では COPD による運動障害を引き起こす原因として肺の過膨張が注目されており、特に運動時の最大吸気量 (inspiratory capacity: IC) の影響が大きいと考えられてきている。また IC を全肺気量 (total lung capacity: TLC) で除した IC/TLC がより良い予後予測因子として報告もされている。

一方予後因子としては呼吸筋力や下肢筋力、運動耐容能、呼吸困難感や健康関連 QOL も、独立した因子として報告されている。最近本邦で上市された長時間作動型抗コリン吸入薬であるチオトロピウムについても、これらの指標に関する個々の改善効果が評価されてきたが、同時に多面的に検討された報告は少ない。

今回、COPD 患者に対し新規にチオトロピウムを投与した前後で、肺機能検

査・呼吸筋力と下肢筋力・運動耐容能・呼吸困難・健康関連 QOL を同時に多面的に評価した。また運動耐容能に及ぼす効果を、6 分間歩行試験 (6 minutes walk test: 6MWT)、漸増シャトルウォーキングテスト (Shuttle walking test: SWT)、漸増運動負荷試験による呼気ガス分析、定常運動負荷試験という運動耐容能の評価指標に着目し、反応性について検討した。また反応性が最も良好であった指標に関しては、肺機能検査での改善との相関を検討した。

### 方法

対象は、公立陶生病院 呼吸器・アレルギー内科に通院中で、チオトロピウムを未使用で三ヶ月以上安定している COPD 患者 43 例。表 1 に対象患者の背景を示す。短時間作動型抗コリン薬、長時間作動型  $\beta_2$  刺激薬、吸入ステロイド薬、徐放性テオフィリン薬の 4 剤を使用していたのは 1 例 (2.3%)、3 剤併用は 5 例 (11.6%)、2 剤併用は 8 例 (18.6%)、1 剤は 10 例 (23.3%)、無治療は 19 例 (44.2%) であった。各治療の使用頻度を表 2 に示す。



表1. 患者背景

対象症例	43例
平均年齢	68.4±9.9歳 (34~85)
性別	男性:42例(98%)、女性:1例(2%)
喫煙歴	あり:40例(83%)、なし:3例(7%)
Brinkman Index	1114±467 (140~2580)
BMI	22.0±3.6 (15.3~31.3)
FEV <sub>1</sub> (L)	1.19±0.44 (0.40~2.12)
FEV <sub>1</sub> (%pred)	52.5±21.0 (17.5~95.5)
病期(GOLD)	I期:7(16%)、II期:18(42%) III期:13(30%)、IV期:5(12%)
可逆量(ml)	104±98 (-70~350)
可逆率(%)	9.7±9.8 (-4.5~44.3)

新規にチオトロピウムを2ヶ月間投与、その前後で肺機能検査・呼吸困難感・健康関連 QOL・筋力・運動耐容能などを評価し、治療効果を検討した。肺機能検査としては肺活量 (forced vital capacity:FVC)、FEV<sub>1</sub>、IC、機能的残気量 (functional residual capacity:FRC)、TLC、残気量 (residual volume:RV)、肺拡散能 (carbon monoxide diffusing capacity/VA:DLco/VA) の変化を検討した。日常の呼吸困難感の評価はATS/ERSのMRC息切れスケール<sup>1)</sup>に加えて、Baseline Dyspnea Index (BDI)を使用した<sup>2)</sup>。健康関連 QOL は St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)を用いた<sup>3)</sup>。筋力は握力、大腿四頭筋力、最大吸気筋力 (maximal inspiratory pressure:PImax) および最大呼気筋力 (maximal expiratory pressure:PEmax) を測定した。運動耐容能の評価は6MWT、SWT、漸増運動負荷試験、定常運動負荷試験を用いた。漸増運動負荷試験は自転車エルゴメーターを用い呼気ガス分析を行った。定常運動負荷試験は自転車エルゴメーターを用い漸増運動負荷試験より求められ

表2. 前治療

短時間作用型抗コリン薬	20 (53.5%)
長時間作用型β <sub>2</sub> 刺激薬	11 (25.6%)
吸入ステロイド薬	10 (23.3%)
徐放性テオフィリン薬	5 (11.6%)
呼吸リハビリテーション	1 (2.3%)
在宅酸素療法	0
在宅NPPV療法	0

た最大負荷量の80%の負荷を用いた。6MWT、SWTは歩行距離を、漸増運動負荷試験では最高酸素摂取量 (VO<sub>2peak</sub>) を、定常運動負荷試験では運動持続時間 (endurance time:ET) を評価項目とした。

チオトロピウム投与前後の各評価項目の変化はWilcoxon検定を用いた。運動耐容能の変化の比較の検定はanalysis of varianceを用い、各群間の有意差の検定にはFisherのPLSDを用いた。運動耐容能と肺機能の変化の関係の解析には相関分析を用いて相関係数を求め、有意差の検定にはFisherのz変換を用いた。

## 結果

チオトロピウムを2ヶ月間投与した前後で、肺機能検査ではFVCが0.18L、ICが0.11L、FEV<sub>1</sub>が0.06L有意に増加し、FRCが0.12L、RVが0.22L有意に減少した。またRV/TLCが有意に減少、IC/TLCが有意に増加した。TLCやDLco/VAは有意な変化を認めなかった。(表3)

筋力に関しては、握力、大腿四頭筋力、吸気筋力、呼気筋力の全てで有意な変化は見られなかった(表4)。

運動耐容能では、6MWT が 16m、SWT が 26m、VO<sub>2</sub>peak が 34ml/kg/min、運動持続時間 (ET) が 90 秒、全て有意に改善した (表 5)。各運動耐容能の指標の変化率では、運動持続時間が平均で 41.1%改善し、他の 3 つの指標よりも有意な変化であった (図 1)。運動持続時間の変化と肺機能の変化との相関を検討すると、IC の変化率と R=

0.395・p=0.0082、IC/TLC の変化率とは R=0.415・p=0.0065 と有意な相関関係を認めた (図 2)。

呼吸困難感は、MRC では有意な変化を認めなかったが、BDI は 0.4 だが有意に改善した (表 6)。健康関連 QOL の SGRQ では Symptom が 9.4、Activity が 4.3、Impacts が 4.6 と各ドメインで有意に改善した (表 6)。また Total

表3. チオトロピウム投与前後の変化—肺機能—

	Pre	Post	p Value	n
FVC (L)	2.79±0.71	2.97±0.71	0.0013	43
FVC (%pred)	86.2±19.0	91.7±19.3	0.0010	43
IC (L)	1.84±0.49	1.95±0.54	0.0079	43
FEV <sub>1</sub> (L)	1.19±0.44	1.25±0.45	0.0031	43
FEV <sub>1</sub> (%pred)	52.5±21.0	55.6±21.2	0.0017	43
FEV <sub>1</sub> (%)	42.3±11.9	42.4±12.8	0.9402	43
FRC (L)	3.68±0.76	3.54±0.75	0.0065	41
FRC (%pred)	104.5±20.2	102.1±22.5	0.1428	41
TLC (L)	5.58±0.83	5.49±0.87	0.2016	41
RV (L)	2.49±0.56	2.27±0.53	0.0064	41
RV (%pred)	151.5±32.9	140.2±33.3	0.0013	41
RV/TLC (%)	44.6±7.9	41.3±7.2	0.0012	41
IC/TLC (%)	33.8±8.2	35.6±8.4	0.0023	41
DLco/VA (%pred)	56.0±23.8	57.4±23.9	0.7963	41
	mean±SD	mean±SD		

表4. チオトロピウム投与前後の変化—筋力—

	Pre	Post	p Value	n
P <sub>limax</sub> (cmH <sub>2</sub> O)	118.4±37.8	116.9±37.4	0.7263	43
P <sub>E</sub> max (cmH <sub>2</sub> O)	200.4±53.5	197.3±51.4	0.5863	43
握力 (kg)	32.7±6.8	32.8±7.0	0.8695	43
大腿四頭筋力 (Nm)	96.4±30.0	100.7±29.1	0.2135	43
	mean±SD	mean±SD		

表5. チオトロピウム投与前後の変化—運動耐容能—

	Pre	Post	p Value	n
6MWT (m)	524±115	540±112	0.0138	43
SWT (m)	448±171	474±163	0.0140	43
VO <sub>2</sub> peak (ml/kg/min)	839±289	873±26	0.0321	43
ET (s)	532±445	612±422	0.0086	43
	mean±SD	mean±SD		

図1. チオトロピウムによる運動耐容能への効果の比較

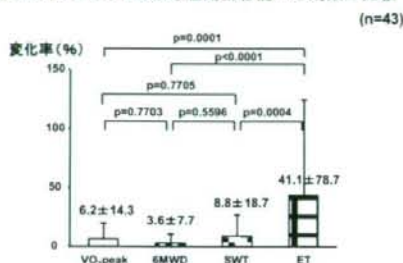


図2. ETの変化と肺機能の変化との相関

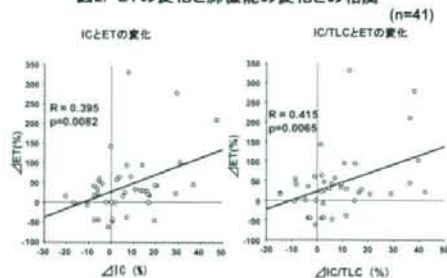


表6. チオトロピウム投与前後の変化—呼吸困難、健康関連QOL—

	Pre	Post	p Value	n
MRC	1.3±0.8	1.2±0.8	0.1623	43
BDI	8.0±2.1	8.4±2.1	0.0123	43
SGRQ				
Symptom	46.1±24.6	36.7±21.2	0.0021	43
Activity	53.0±20.9	48.7±21.5	0.0051	43
Impacts	24.5±20.5	19.9±15.0	0.0044	43
Total	37.1±18.9	31.4±16.1	0.0002	43
	mean±SD	mean±SD		



も 5.7 有意に改善し、臨床的に有意な変化とされる MCID (minimum clinically important differences) 4 以上の改善は 24 例 (55.8%) でみられた。

### 考察

チオトロピウムを二ヶ月間投与した今回の我々の検討で、肺機能検査では  $FEV_1$  の他  $FVC \cdot RV \cdot FRC \cdot IC \cdot RV/TLC \cdot IC/TLC$  が有意に改善した。チオトロピウムの COPD に対する効果の報告では、 $FEV_1$  の改善は 0.09~0.11L と報告されている<sup>4)</sup>が、今回の検討では平均 0.06L であった。また  $FVC$  は 0.19~0.34L の改善と報告されている<sup>4)</sup>が今回の検討では平均 0.18L であった。一方  $RV \cdot FRC \cdot RV/TLC$  が有意に改善しているのは、チオトロピウムにより肺の過膨張が改善していることを反映していると思われ、それに伴い  $IC \cdot IC/TLC$  も有意に改善したと思われる。

今回運動耐容能の評価に、4 種類の方法を用いた。6 分間歩行試験 (6MWT)<sup>5)</sup> は患者が最大限の努力で 6 分間平地を歩行し、歩行距離などを測定するもので、特別な機器を必要とせず簡便に検査が可能である一方、患者のモチベーションに左右されやすい。シャトルウォーキング テスト (SWT)<sup>6)</sup> は一定間隔の発信音に合わせて 9m 間隔の標識の間を往復歩行する。1 分毎に歩行速度が増加する漸増運動負荷テストで、簡単な機材で測定でき、 $VO_2\text{peak}$  とよく相関することが示されている。漸増運動負荷試験はトレッドミルや

自転車エルゴメータを用いて徐々に負荷を増加させ、最大の運動能力を測定する。特殊な機器(呼気ガス分析装置)を用いて、 $VO_2\text{peak}$  など詳細な運動制限因子を特定することが可能であり、また  $VO_2\text{peak}$  に基づく運動処方が設定可能である。一方運動持続時間 (ET)<sup>7)</sup> は、漸増運動負荷試験より得られた最大負荷量の 70~80% の一定レベルの負荷強度にて、症候限界まで検査を行い、運動の耐久性を評価する。漸増運動負荷試験より患者の努力依存性の部分があるとされる。今回これらの運動耐容能はチオトロピウムの投与によって全て有意に改善した。

今回検討した運動耐容能の各指標の中では、チオトロピウムの効果を見るのに ET が最も反応性が優れていた。他の指標も有意に改善していたが、その変化率は 3.6~8.8% と ET の 41.1% に比し有意に小さいものであった。この結果は、Oga らがオキシトロピウムの効果を運動耐容能で評価した報告<sup>8)</sup>と同様であった。6MWT や  $SWT \cdot VO_2\text{peak}$  などの運動耐容能は予後の指標として知られている<sup>9)10)11)12)</sup>が、それらは主として最大の運動能力を調べているものである。一方日常生活においては、最大の運動能力よりも運動持続時間の改善がより重要であると考えられ、治療の効果判定に用いる運動耐容能の指標としても ET が優れていると思われる<sup>7)</sup>。

O'Donnell らは、チオトロピウム投与により ET が改善し、ET の改善と労作時呼吸困難感の改善と IC の増加が



互いに相関することを報告した<sup>13)</sup>。今回の我々の検討でも、安静時の肺機能検査でICの改善とETの改善は相関した。またCasanovaら<sup>14)</sup>がCOPDの予後の重要な指標として報告したIC/TLCについてもETと相関した。運動耐容能の説明因子として肺機能や呼吸筋力、下肢筋力が関与するとされている。運動耐容能の改善は呼吸リハビリテーションにても得られるが、その場合の改善効果は主として下肢筋力や呼吸筋力の増加によりもたらされると考えられる。今回チオトロピウムの投与により下肢筋力や呼吸筋力には変化がなく、運動耐容能の改善は肺機能の改善、特に過膨張の改善によるものと考えられた。

健康関連QOL (SGRQ) や呼吸困難感 (Transitional Dyspnea Index : TDI) に関してもチオトロピウム投与によりプラセボやイプラトロピウムよりも改善すると報告されている<sup>4)</sup>。今回の検討でも、呼吸困難感 (BDI) や健康関連QOL (SGRQ) の各ドメインとTotal scoreの全てで有意に改善した。またMCIDの4以上の改善は55.8%でCasaburiらの報告<sup>15)</sup>の49%と同程度であった。特に健康関連QOL改善の要因に関しては更に検討が必要と思われる。

結論として、チオトロピウム投与により、肺機能検査では、VC・FEV<sub>1</sub>・RV・FRC・IC・IC/TLCが有意に改善し、呼吸困難感・健康関連QOLも有意に改善した。運動耐容能では、6MWT・SWT・VO<sub>2peak</sub>・ETが有意に改善し、ETが最も

反応性に優れていた。ETの改善は、IC・IC/TLCの改善と相関しており、チオトロピウム投与による症状や運動耐容能の改善は過膨張の改善に伴うものである可能性が考えられる。

## 参考文献

- 1) 宮本顕二：MRC 息切れスケールをめぐる混乱—いったいどの MRC 息切れスケールを使えばよいのか？—。日呼吸会誌 46:593-600, 2008
- 2) Mahler DA, Weinberg DH, Wells CK, et al. The measurement of dyspnea, contents of two new clinical indexes. Chest 1984; 85: 751-8.
- 3) Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, et al. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation: The St. George's Respiratory Questionnaire. Am Rev Respir Dis 1992; 145: 1321-7.
- 4) Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA, et al. Tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis. Thorax. 2006 ;61:854-62.
- 5) ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute

- walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 ;166:111-7.
- 6) Singh SJ, Morgan MD, Scott S, et al. Development of a shuttle walking test of disability in patients with chronic airways obstruction. *Thorax.* 1992;47:1019-24.
- 7) Palange P, Ward SA, Carlsen K-H, et al. Recommendations on the use of exercise testing in clinical practice. *Eur Respir J* 2007; 29: 185-209.
- 8) Oga T, Nishimura K, Tsukino M, et al. The effects of oxitropium bromide on exercise performance in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. A comparison of three different exercise tests. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000 ;161:1897-901.
- 9) Oga T, Nishimura K, Tsukino M, et al. Analysis of the Factors Related to Mortality in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 544-549
- 10) Pinto-Plata VM, Cote C, Cabral H, et al. The 6-min walk distance: change over time and value as a predictor of survival in severe COPD: *Eur Respir J* 2004; 23: 28-33.
- 11) Emtner MI, Arnardottir HR, Hallin R, et al. Walking distance is a predictor of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med.* 2007;101:1037-40
- 12) 谷口博之、木村智樹、近藤康博、他. COPD患者の多面的な予後因子の検討. 厚生労働科学研究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 19 年度 報告書 : 2008 : 40-43.
- 13) O'Donnell DE, Fluge T, Gerken F, et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. *Eur Respir J* 2004; 23: 832- 840
- 14) Casanova C, Cote C, de Torres JP, et al. Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005 15; 171: 591-7.
- 15) Casaburi R, Mahler DA, Jones PW, et al. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2002; 19: 217-224.



# 循環器内科通院中の患者における気流制限の割合についての検討

滋賀医科大学 呼吸循環器内科

中野恭幸, 和田 広, 長尾大志, 大澤 真, 坂口 才, 神田理恵, 浦谷幸恵, 堀江 稔.

## はじめに

慢性閉塞性肺疾患 (COPD) は世界中で増加傾向であり、罹患率、死亡率も増加を続けている。日本での罹患率は NICE study では 8.6%とされているが、多くの COPD 患者は未診断の状態であり、その原因として、スパイロメーターの普及率の低さが挙げられる<sup>1, 2)</sup>。COPDは進行性の病態ではあるが、早期に診断し、禁煙、薬物治療等の介入をすることで治療できる病気と考えられている<sup>3)</sup>。よって、より早期に診断するためにはスパイロメトリー以外に簡便に COPD をスクリーニングできる装置を導入することが重要となる。

また、COPDは全身の炎症性疾患と考えられており、他の疾患に与える影響も大きい<sup>4)</sup>。COPDは多くの合併疾患を有するが、循環器疾患がとりわけ合併率の高い疾患の一つとなっている<sup>5)</sup>。また、COPDは心筋梗塞の予後に影響し、冠動脈疾患の予後に対する独立した因子とされている<sup>6, 7)</sup>。しかし、循環器疾患における COPD の合併率についてはあまり知られていない。

そこで今回、当院循環器内科外来通院中の患者に PiKo-6 を用いて COPD の合併割合について検討した。

## 対象と方法

対象は、2006年11月から2008年11月までの間に滋賀医科大学附属病院循環器内科を受診した日本人で、同意が得られた患者とした。全例に対してインフォームドコンセントをとった上で、PiKo-6による FEV<sub>1</sub>、FEV<sub>6</sub> の計測と年齢、喫煙状況、咳嗽、喀痰等の症状、アレルギー、喘鳴等の有無、当院循環器内科での通院疾患についての詳細な問診を行った。PiKo-6で FEV<sub>1</sub>/FEV<sub>6</sub> < 70%

であったものについては気流制限を有すると判断し、COPD グループとした。気流制限を有しないグループを非 COPD グループとした。2群での特徴の違い、COPD グループにおける通院疾患の割合について検討した。また COPD グループで、施行できる者についてはスパイロメトリーを施行した。スパイロメトリーの FEV<sub>1</sub>、FVC と PiKo-6 の FEV<sub>1</sub>、FEV<sub>6</sub> について、それぞれ比較検討した。

## 結果

対象患者は 770 人であった。そのうち気流制限を認めたのは 85 人 (11%) であった。COPD グループでは、非 COPD グループに比べて有意に男性が多く (それぞれ 88.2%、63.9%、 $p < 0.05$ )、高齢であり (それぞれ  $71.9 \pm 8.2$ 、 $65.7 \pm 10.7$ 、 $p < 0.05$ ) 喫煙箱数 (それぞれ  $42.3 \pm 33.3$ 、 $20.6 \pm 27.6$ 、 $p < 0.05$ ) が多く認められ、FEV<sub>1</sub>、FEV<sub>1</sub>/FEV<sub>6</sub> は COPD グループで低く、FEV<sub>6</sub> は両者で差は認めなかった (表 1)。COPD グループ患者の基礎疾患としては、心不全、虚血性心疾患の 2 群で 13.8%、13.3% と高い傾向を認めた (図 1)。

表 1. 患者全体の特徴

COPD グループと非 COPD グループでの特徴の比較

N=770	COPD group (N= 85) 11.0%	non COPD group (N= 685)
性別 (男・女)	75/10 (88.2%)*	438/247 (63.9%)
年齢	71.9±8.2*	65.7±10.7
喫煙数(箱×年)	42.3±33.3*	20.6±27.6
BMI	23.3±3.3	23.6±3.4
FEV <sub>1</sub> (L)	1.72±0.65*	2.30±0.72
FEV <sub>6</sub> (L)	2.74±0.98	2.80±0.88
FEV <sub>1</sub> /FEV <sub>6</sub> (%)	62.1±6.76*	81.8±6.30

\*:  $p < 0.05$



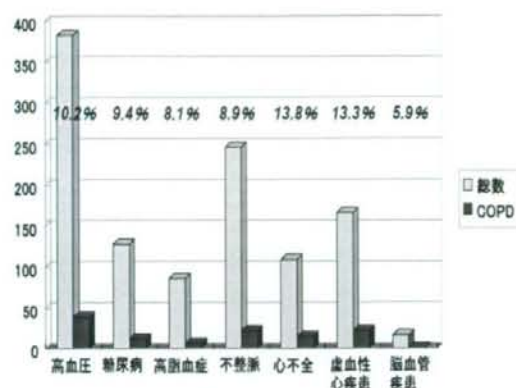


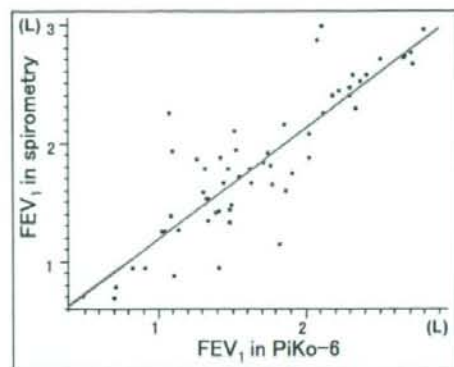
図1. COPD患者の基礎疾患の内訳  
総数、COPD患者数とその割合。心不全、虚血性心疾患でやや多い。

COPD グループ 85 人のうちスパイロメトリーを施行できたのは、58 人であった。スパイロメトリーを施行したものでは、PiKo-6 の FEV<sub>1</sub>、FEV<sub>6</sub> とスパイロメトリーの FEV<sub>1</sub>、FVC は良好な相関関係を認めた (それぞれ r=0.87, 0.75)。 (図 2. 3)

## 考察

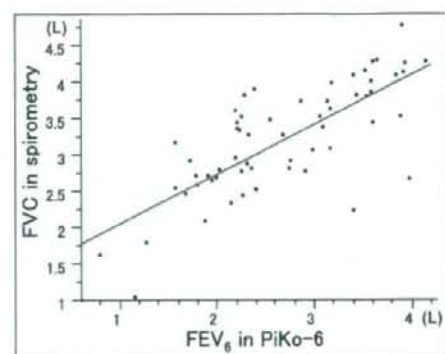
循環器内科通院中の患者における COPD 患者の割合は 11% と NICE study における日本人の有病率と比較してやや高いものであった。今回の研究では、対象患者が循環器内科通院中の患者ということもあり、NICE study と比べて年齢層がやや高い傾向があった。また、非喫煙者も NICE study の 47.1% よりも少なく 38.5% であり (データは示していない)、全体的に喫煙者や既喫煙者が多かった。今回の検討で COPD 患者が多かったことには、基礎疾患として循環器疾患との関連からだけではなく、喫煙が大きく関わっている可能性があると考えられた。それは、特に虚血性心疾患、心不全等、喫煙の関与がある程度疑われる患者群で COPD 患者が多かったことによっても裏付けられる。

COPD は、早期に診断、治療介入することで



相関係数  $r=0.87$ ,  $p<0.001$   $y = 0.935x + 0.260$

図 2. PiKo-6 の FEV<sub>1</sub> とスパイロメトリーの FEV<sub>1</sub> の関係



相関係数  $r=0.75$ ,  $p<0.001$   $y = 0.680x + 1.370$

図 3. PiKo-6 の FEV<sub>6</sub> とスパイロメトリーの FVC の関係

治療できると考えられているが<sup>3)</sup>、最も重要となるのは禁煙である。禁煙により COPD の進行を遅らせ<sup>8)</sup>、肺機能の経年的な低下速度を遅延させることが示されている<sup>9)</sup>。薬物療法については、UPLIFT 試験においても tiotropium は経年的な肺機能の低下を遅らせることは証明できなかった<sup>10)</sup>。

従来、COPD の有病率を調べる研究は NICE study を始め、スパイロメトリーを用いて行われてきた。これは COPD の診断がスパイロメトリーを用いて行われるため、当然のことである。しかし、米国予防サービス特別作業部会 (USPSTF) より、1 人の重症 COPD の増悪を減らすために何百人もの人にスパイ

ロメトリーを用いてスクリーニングを行うのは非効率的であり、推奨できないとの勧告が出た<sup>11)</sup>。これは、スパイロメトリーで発見される多くの患者は無症状で軽症の気流制限を有するのみであり、薬物療法は重症のCOPD患者における急性増悪を減らすのが、スクリーニングで重症のCOPDが発見されるのはわずかであることと、スパイロメトリーの実施が禁煙率の向上につながるというエビデンスがないことが上げられる。日本と米国の医療事情の違いとも考えられるが、スクリーニングにはもう少し簡便で安価な別のスクリーニングツールを用いる方が良いということかもしれない。

今回、COPDをスクリーニングするツールとしてPiKo-6を使用した。これは、簡易的にFEV<sub>1</sub>とFEV<sub>6</sub>を測定することができるものである。FEV<sub>6</sub>が努力性肺活量FVCに近似している<sup>12)</sup>ことを利用して、FEV<sub>1</sub>/FEV<sub>6</sub>を1秒率に近似し測定している。今回、肺機能検査を行うことができた症例においては、PiKo-6のFEV<sub>1</sub>とスパイロメトリーのFEV<sub>1</sub>、PiKo-6のFEV<sub>6</sub>とスパイロメトリーのFVCが良好な相関関係を示しており、スクリーニングツールとしては、非常に簡便であり、有用であると考えられた。

循環器内科通院中の患者が対象ということもあり、副作用を考慮し気管支拡張薬の吸入は行わなかった。現実的には、スクリーニングとして気管支拡張薬を使用するのは困難であり、今後の検討課題と考えた。

## 結論

循環器内科外来を通院する患者においては、気流制限を有する割合が11%とやや高値であり、虚血性心疾患、心不全患者でやや多く合併が見られた。また、PiKo-6はスクリーニングツールとして、非常に簡便で有用であった。

## 参考文献

- 1). Fukuchi Y, Nishimura M, Ichinose M et al. COPD in Japan: the Nippon COPD Epidemiology study. *Respirology* 2004; 9: 458-65.
- 2). Takahashi T, Ichinose M, Inoue H et al. Underdiagnosis and undertreatment of COPD in primary care settings. *Respirology* 2003; 8: 504-8.
- 3). Celli BR. Chronic obstructive pulmonary disease: from unjustified nihilism to evidence-based optimism. *Proc. Am. Thorac. Soc* 2006; 3: 58-65.
- 4). Agusti AG. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2 (4): 367-70.
- 5). Soriano JB, Visick GT, Muellerova H, et al. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. *Chest* 2005; 128 (4): 2099-107.
- 6). Kjoller E, Kober L, Iversen K, et al. Importance of chronic obstructive pulmonary disease for prognosis and diagnosis of congestive heart failure in patients with acute myocardial infarction. *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 71-7.
- 7). Berger JS, Sanborn TA, Sherman W, et al. Effect of Chronic Obstructive Pulmonary Diseases on Survival of Patients With Coronary Heart Disease Having Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Cardiol* 2004; 94: 649-51.
- 8). Postma DS, Sluiter HJ. Prognosis of chronic obstructive pulmonary disease: The Dutch experience. *Am. Rev. Respir. Dis* 1989; 140: S100-5.
- 9). Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV<sub>1</sub>. The Lung Health Study. *JAMA* 1994; 274: 1497-505.
- 10). Tashkin, DP, Celli B, Senn S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008;

359(15): 1543-54.

11). U.S. Preventive Services Task Force. Primary care interventions to promote breastfeeding: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2008; 9(8): 560-4.

12). Lamprecht B, Schirnhofner L, Tiefenbacher F, et al. Six-Second Spirometry for Detection of Airway Obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 460-64.



## 潜在的呼吸不全の早期発見における 低酸素負荷の有用性に関する研究

東北大学大学院医学系研究科 呼吸器病態学分野

貫和 敏博

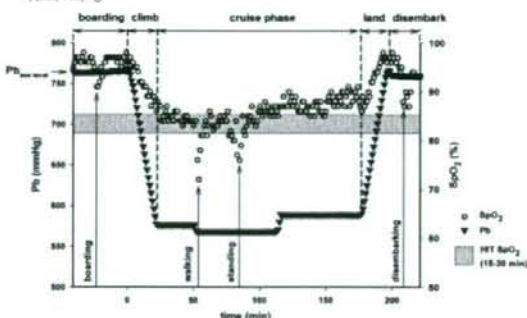
はじめに

近年、高齢者疾患である COPD（慢性閉塞性肺疾患）患者が増加してきている。2005 年には世界中で年間 300 万人が COPD により死亡し、死亡原因の第 4 位を占めているといわれており、今後さらに増加すると予測されている。日本においても死亡原因の 10 位、男性に限ると 7 位と増加が目立っており社会問題となってきた。

COPD の最大の原因は喫煙であり、喫煙により発症リスクは約 6 倍になるといわれている。しかしすべての喫煙者が発症するわけではなく喫煙者の 15% 前後が発症することが知られている。一旦発症すると気流制限およびそれに伴う呼吸困難は通常進行性であるため、最終的には慢性呼吸不全を伴い在宅酸素療法を必要とするようになる。現在のところ COPD の重症度は肺機能検査（予測一秒量： $\%FEV_{1.0}$ ）によって 4 段階に規定されており重症度は予後と相関していることが知られている。しかしながら病気の進行度には個人差が大きく、喫煙者の中でどのような群が COPD を発症し、またどのような群が早期に重症化するののかに関して予測することは現時点では不可能である。

我々の研究は、実験的に低酸素負荷をかけることにより潜在的な呼吸不全患者を早期に発見することができるかどうか検討す

ることを目的としている。平地では呼吸不全をきたさない程度の COPD 患者が標高 2500m 前後の高地において健常者以上に高度の呼吸不全をきたすという報告<sup>(1)</sup>や COPD 患者の航空機利用中の動脈血酸素飽和度 ( $SpO_2$ ) の事前評価のための Hypoxic inhalation test として  $FiO_2=0.15$  で検討した報告<sup>(2)</sup>を参考に実験計画を立てている（図 1）。



（図 1）機内では 2500m 程度の高地と同様の気圧に調整されており酸素分圧は 108torr となる。これは大気圧下での  $FiO_2=0.15$  に相当する。機内での  $SpO_2$  は  $86.4 \pm 4\%$  で推移し、歩行するとさらに  $78 \pm 6\%$  に低下する。HIT (大気圧下、 $FiO_2=0.15$ ) では  $84 \pm 4\%$  となり機内での状況をよく反映していることが確認された。負荷中に有害事象は確認されなかった。

COPD の罹患および死亡を減少させるためには禁煙が最も有効であり、しかもその禁煙による効果は若年者であるほど大きいことも知られている<sup>(3)</sup>。本研究によって自覚症状の乏しい喫煙者あるいは軽症の COPD 患者が健常者よりも低酸素負荷に対して反

応性が大きいことが判明すれば、その患者群に対して現時点で唯一 COPD に対する予後改善効果をもつ“禁煙”への強い動機付けになり得ることが予想され、また必要に応じて長時間作用型抗コリン薬吸入療法などによる積極的かつ重点的な早期介入が可能となり、医療資源の効率化も可能となると考えられる。また、機能的診断である COPD の形成機序、病型分類へも重要な研究となる。

#### 対象と方法

**<対 象>**：(研究に必要な概略の対象人数等の数値を記すこと)

正常対照群として非喫煙者の男性約 30 名程度。

正常喫煙群として無症状で COPD の定義を満たさない喫煙男性約 30 名程度。

COPD 患者群として GOLD の Stage I (軽症) または Stage II (中等症) の患者約 50 名程度。

いずれも過去に航空機での移動を経験し体調変化がなかった成人とする。

今回の検討では安全面を考慮して GOLD の Stage III (重症) および Stage IV (最重症) の患者は対象外とする。

また、同意を得たすべての被検者は心肺機能に関して十分な医療面接を行い、事前に肺機能検査・心電図検査などで検査に支障がないことを確認する。なお、正常対照群および正常喫煙群に対しての検査費用として必要なら呼吸器内科委任経理金を使用す

る予定である。

#### <実施計画>：

##### ①予備研究

本試験の安全性の確認および検査実施の妥当性の検討のため、40 歳未満の若年者に参加してもらい、試験目的を説明の上で低酸素負荷および低酸素負荷時の運動負荷などを行う。

##### ②本研究

低酸素発生器により実験スペースに定常的な低酸素環境を作り出し、低酸素負荷時の生体反応を鋭敏にとらえ検討する。低酸素負荷には低酸素テントによる方法を用いる。本研究に用いるテント (Hypoxic Tent System) および低酸素発生器 (HYPOXIC GENERATOR) はスポーツ選手の高地トレーニング用として開発された携帯用高度シミュレーション・システムであり機器の安全性は問題ないと考えられる(図 2)。



(図 2) 左は実際の低酸素テント (Hypoxic Tent System) で、右が低酸素発生器 (HYPOXIC GENERATOR) である。テント内の酸素分圧が定常状態になるのに約 1 時間かかる。

本器はテント内の酸素濃度を 21% から 15% 程度まで自由に設定できる (ちなみに  $FiO_2=14.5\%$  は約 2800m の高山に相当する酸素濃度である)。経皮的動脈血酸素飽和度の測定には連続記録が可能なパルスオキシメーターを使用し、解析用コンピュー



ターで解析する。

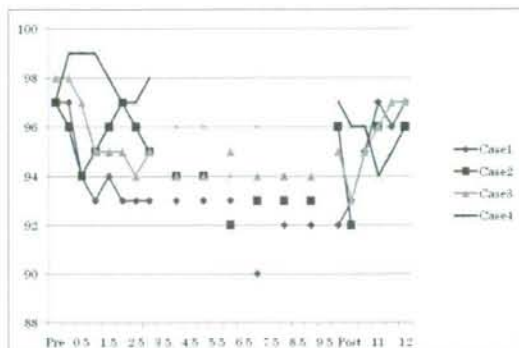
具体的には、非検者の前値として定常状態の SpO<sub>2</sub>, Pulse rate, 呼吸回数を測定後、FiO<sub>2</sub>=0.15 に調整した低酸素テント内に 15 分間入って安静座位の姿勢で SpO<sub>2</sub>, Pulse rate 等を連続測定する。15 分後に速やかにテント外に出て、各パラメーターが検査前値に戻ったところで終了する。検査中に呼吸困難、頭痛、吐き気など高山病様の症状が出現する兆候が現れるとき、本人の意思で検査を中止したいときなどなすぐに中断し、テント外に出る。必要に応じて酸素吸入も行う。

得られたデータを統計学的に処理し、健常者はそれほど低酸素血症にならないが COPD 患者は容易に低酸素血症をきたし得るかどうか、またその程度は GOLD 分類の重症度と相関し得るかどうか検討する。可能であれば、肺機能上は正常範囲であっても低酸素負荷をかけることによって著しい低酸素血症をきたす一群を見出し、将来的に COPD を発症しうるかどうか追跡調査もしたいがそれは別途研究計画を立てる予定である。テント内で安静では明らかな差異が検出されない場合には、エルゴメーターを用いた運動負荷をかけて、同様の実験を繰り返す。

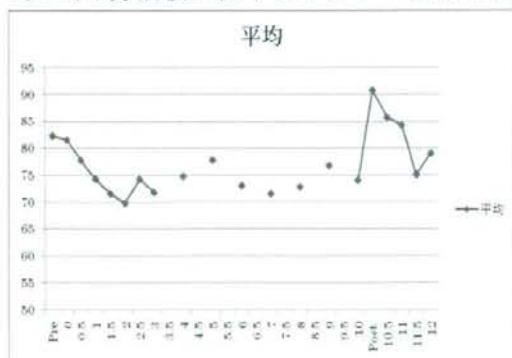
## 結果

平成 20 年度は研究機器の購入及び設置を行った。そのあと、予備研究として非喫煙若年者 4 例 (26 歳～39 歳、平均 31 歳)

に対して FiO<sub>2</sub>=0.15 (標高 2500m に相当) で 10 分間行ったところ、負荷前の SpO<sub>2</sub> は平均 97.3%であったが負荷後は 93%前後に達し以降プラトーとなった。



心拍数は平均 82.5 回/分から約 1 分後に平均 74 回/分前後に低下しプラトーとなった。



呼吸回数は負荷前後で変化は見られなかった。負荷中でも呼吸困難等の症状は認めなかった。

今回の低酸素負荷試験の安全性が確認されたため、次いで非喫煙若年者 4 例 (25 歳～37 歳、平均 30 歳) および既喫煙者 1 例 (61 歳) に対し FiO<sub>2</sub>=0.15 にて 15 分間行った。SpO<sub>2</sub> に関しては非喫煙健常者合計 8 例の平均値 93.7% に対して既喫煙者は 89.7% と明らかに低下傾向 (最低値 SpO<sub>2</sub>=88%) を認めた。