

負荷の増大が急激であったり、右室の限界を超える場合には右心不全が引き起こされる。右室拍出量の制限に、心室中隔の左室壁後方への偏位による左室拡張制限も加わり、心拍出量は低下するため体血圧は低下する。体動時に四肢筋への血流分布が増大すると脳血流が低下し失神発作を引き起こすこともある。肺高血圧症では、動脈血酸素分圧 (PaO_2) は、肺血栓塞栓症の関与を認めない限り、多くの場合は正常か軽度の低下にとどまる。 PaO_2 の低下は、心拍出量の低下に起因する組織低酸素 (右心カテーテル時の混合静脈血酸素分圧の低下)、肺毛細血管レベルでの肺動脈との接触時間の短縮、左心不全の合併による肺内うっ血による換気血流のミスマッチなどに起因する。

PAH の発症における遺伝子異常に関しては、Transforming growth factor- β (TGF- β) スーパーファミリーに属する骨形成蛋白質の受容体タイプ II (Bone morphogenetic protein receptor type II : BMPR II) の異常が 2000 年になり報告された。BMPR II 遺伝子は肺血管の構成細胞における増殖および細胞死に関係する遺伝子である。この遺伝子異常は肺血管においてアポトーシス抵抗性細胞の増殖を招き、PH の病因に深く関わると考えられているが、遺伝性 PAH で 50 ~ 100%、IPAH では約 25% で異常を認めるにとどまる。また、遺伝性出血性毛細血管拡張症に伴う PAH では、TGF- β スーパーファミリーに属する Activin receptor-like kinase-1 : ALK-1) の遺伝子異常が報告されている³⁾。また IPAH における肺血管内皮細胞の増殖性変化は腫瘍性病変の成立過程と共通部分があり、monoclonal な細胞増殖が引き起こされるとの仮説が提唱されている⁴⁾。

④ 臨床症状と身体所見

PH の初期臨床症状としては、労作時の息切れ、易疲労感・全身倦怠、動機、めまい・立ちくらみ、失神、浮腫、血痰、胸痛などがあげら

れる。身体所見としては、心音 II 音における肺動脈成分の亢進が特徴的である。また三尖弁逆流による収縮期雑音も聴取される。

⑤ 診断と臨床評価

- ① 右心カテーテル検査は PH 診断のゴールドスタンダードである。PAH を対象とした厚生労働省特定疾患治療給付対象疾患の改定認定基準においても、右心カテーテルによる診断が必須事項となっている (2009 年 12 月)。安静時の平均肺動脈圧が 25 mmHg 以上で肺動脈楔入圧が 15 mmHg 以下の場合は PAH と診断しうる。心内シャントがないことの確認も重要である。さらに臨床分類における鑑別診断、および他の肺高血圧をきたす二次性肺高血圧症の除外診断が必要となる。
- ② 心エコーでは、ドップラー法における三尖弁収縮期圧較差 ($\Delta P(\text{TR})$) の増大 (40 mmHg 以上)、右室・右房の肥大および拡大、心室中隔の扁平化ないし左室側への圧排と奇異性運動、左室拡張終期径の低下などが認められる。なお、心エコーはあくまでスクリーニング検査として有用であるが、確定診断には右心カテーテルが必須となる。確定診断および臨床経過の把握には、肺動脈圧のみではなく心拍出量、肺血管抵抗を評価する必要がある。 $\Delta P(\text{TR})$ のみでは肺高血圧の病態を正確には評価しえない。
- ③ 胸部 X 線写真にて肺動脈本幹部の拡大が認められる。一方、末梢肺血管陰影の狭小化が認められる。
- ④ 心電図にて右軸偏位、V1 での $R/S > 1$ 、V5 での $R/S < 1$ 、不完全右脚ブロックといった右室肥大の所見に加え、V1-V4 での陰性 T 波、肺性 P などが認められる。
- ⑤ 肺血流シンチグラムでは、IPAH においては正常パターンもしくは肺区域に一致しない不規則な斑状血流欠損像を示す。区域性血流欠損を認めないことが CTEPH との鑑別にお

いて重要となる。

- ⑤ 動脈血液ガス分析では、軽度の PaO₂ の低下とともに PaCO₂ の低下がみられることが多い。しかし PaO₂ は正常のこともある。肺機能検査においては、肺拡散能の中等度以上の低下がしばしば認められる。心拡大による軽度の肺活量低下も認められる場合がある。
- ⑥ 血液検査では、PAH に特異的検査所見はなく、あくまで二次性肺高血圧症のスクリーニングに行われる。PAH の一部では、赤沈値亢進、抗核抗体陽性、 γ -グロブリン高値を認める。膠原病に伴う肺高血圧症との鑑別のために、血清補体価や各種自己抗体の測定も重要となり、膠原病のいずれの診断所見も満たさない場合に IPAH と臨床的に診断される。
- ⑦ 重症度の評価および治療効果の判定には、WHO 心機能分類、6 分間歩行試験 (6MWT)、BNP 値、尿酸値などが有用である。

⑥ 呼吸器疾患に伴う肺高血圧症

呼吸器疾患に伴う PH はダナポイント分類ではグループ 3 に位置づけられている。主な呼吸器疾患としては、COPD、間質性肺炎／肺線維症、肺結核後遺症、肥満低換気症候群などが該当する。PH の形成機序は、機能変化（低酸素性肺血管攣縮）と形態変化（肺血管リモデリング）との混在によるが、グループ 3 の疾患の特徴としては、PAH と比較すると機能変化の要素が強い。特発性間質性肺炎／特発性肺線維症 (IIPs/IPF) においても、膠原病に合併する肺高血圧症 (CTD-PAH) と比較すると、炎症性機序を介する肺血管リモデリングの程度は比較的軽度に留まる。呼吸器疾患に伴う PH では、その程度も軽症例が多く平均肺動脈圧が 20 mmHg 以上の際に PH と診断する。

⑦ 膠原病に伴う肺高血圧症

膠原病に合併する肺高血圧症 (CTD-PAH)

は、疾患への認識の高まり、診断技術の向上等により、従来考えられていたよりその頻度は高まっている。一般に、膠原病性 PH は IPAH と比べ予後は不良である。そのため早期診断と早期治療が重要となる。

わが国における膠原病を対象とした PH の有病率に関する 2004 年の疫学調査では、混合性結合組織病 (MCTD) の 16.0%、強皮症 (SSc) の 11.4%、全身性エリテマトーデス (SLE) の 9.3% で PAH の合併が報告されている⁵⁾。欧米においてもほぼ同様で、SSc の 7～12%、門脈圧亢進症の 2～6% に PH が合併するとされている⁶⁾。

CTD-PAH の予後に関しては、米国での 54 の PH 専門施設におけるコホート研究が 2010 年に報告された。全例にて右心カテーテル (RHC) が施行されており、RHC による心機能、心エコーによる右心機能は、ともに CTD-PAH (n=641) では IPAH (n=1,251) と比較して良好であった。一方で、CTD-PAH では心嚢水の出現頻度が高く、6 分間歩行距離 (6MWD)、肺拡散能 (DLco) が低く、BNP が高値であり、予後解析でも 1 年後生存率と入院回避率は CTD-PAH は IPAH より不良であった。CTD-PAH のなかでも、特に SSc-PAH のフェノタイプは特徴的であり、血行動態は他の CTD-PAH と同レベルであったものの、BNP はより高値、DLco はより低値であった。また SSc-PAH の 1 年生存率は、MCTD-PAH との間では差は認めないものの、SLE-PAH や RA-PAH と比較し明らかに不良であった⁷⁾。このように、CTD-PAH では血行動態の検査所見は IPAH より良好であるにもかかわらず、予後が悪いことから、より早期の診断、治療が必要であるといえる。

CTD-PAH に対する治療は PAH に対する治療が適応される。CTD-PAH を対象とした免疫抑制療法の治療効果に関しては、その効果は限定的なものであり、また疾患により一様ではない。CYP および／またはステロイド剤による免疫抑制療法の初回治療効果を NYHA 心機能分

類の改善度で評価すると、CREST 症候群では全く効果を認めなかった。一方、SLE や MCTD では改善効果を認める症例が存在するものの、その効果は各々約 1/3 の症例に留まっていたという⁸⁾。SSc-PAH では、PH に対しても免疫抑制療法の効果は期待しがたく、他の CTD-PH に対する治療と同様に、肺血管拡張薬を遅れることなく適切に使用すべきである。

⑧ 治療と薬理メカニズム

治療の目的は、肺血管への選択性の高い薬剤にて肺血管の収縮を解除すること、さらに、肺血管構成細胞の増殖を抑制し肺血管リモデリングを改善することにある。PH においては、肺血管におけるプロスタサイクリン (PGI₂) 系の作用機序が抑制され、また一酸化窒素 (NO) 系の抑制 (フォスホジエステラーゼ-5 の活性化)、エンドセリンの活性化が認められる⁹⁾。その結果、肺小動脈の収縮とともに、構成細胞の増殖が引き起こされる。よって、これらの生理活性物質を介した薬剤を用いることで肺血管平滑筋の弛緩、細胞増殖の抑制を図る。しかし、現在の臨床現場では、肺高血圧治療薬にて肺血管拡張効果は認めても、細胞増殖の抑制や肺血管リモデリングの抑制を期待するまでの薬効は十分とはいえない。

1) 支持療法および一般的処置

支持療法としては、肺動脈での二次的血栓形成を防止する目的でワルファリンによる抗凝固療法が推奨される。さらに、利尿薬、ジギタリス製剤を投与する。右心不全に対するジギタリス製剤の有効性に関しては、必ずしも意見の一致をみていないが、不整脈の出現に十分注意しつつ投与されることが多い。また、病状の進行に伴い心拍出量が低下するため、たとえ PaO₂ の低下はなくとも、組織低酸素の指標となる P_vO₂ 値 (右心カテーテル時の肺動脈血から測定) が低下する。このため、組織低酸素の改善

のために長期酸素吸入 (在宅酸素療法) を施行する (わが国における在宅酸素療法の保険適用は、肺高血圧症を認める場合には PaO₂ 値によらず認められる)。症状が進行し、右心不全症状をきたした場合には、安静度を強めるとともに、利尿薬の追加投与を行う。著明な肺高血圧のため十分な心拍出量が出せず、体血圧が維持できない場合には、ドブタミンやドーパミンの投与も行われる。PAH の確定診断後には、まず支持療法および一般的処置を行い、引き続き特異的薬物療法としての肺血管拡張療法を行う。図3に PAH に対する治療アルゴリズム (Dana Point, 2008 年) を示す (2011 年 4 月現在で日本において未発売の薬剤は英字表記とした)。

2) 肺血管拡張療法

PAH に対する肺血管拡張療法においては、いかに肺血管に対する選択性の高い血管拡張薬を病期に応じて的確に用いるかが重要なポイントとなる。

右心不全急性期に、エポプロステノール (フロラン注) などの血管拡張薬を新規に開始することは、容易に全身血圧の低下を招くため禁忌となる。血管拡張薬は右心不全の急性期を乗り越えた後に、全身血圧や尿量の維持に注意を払いながら慎重に開始する。

WHO 機能分類クラス II およびクラス III では、ホスホジエステラーゼ 5 型阻害薬またはエンドセリン受容体拮抗薬が用いられる。前者としてはシルденаフィル (レバチオ錠; エビデンス A) もしくはタダラフィル (アドシルカ錠; エビデンス B)、後者としてはエンドセリン A, B 受容体拮抗薬のボセンタン (トラクリア錠; エビデンス A)、もしくはエンドセリン A 受容体選択的拮抗薬のアンプリセンタン (ヴォリブリス錠; エビデンス A) を投与する。エポプロステノール (エビデンス A) も推奨される。エビデンスはやや劣るがベラプロスト徐放薬 (ケアロード LA 錠, ベラサス LA 錠) も用いられる。なお、わが国においては、ボセンタ

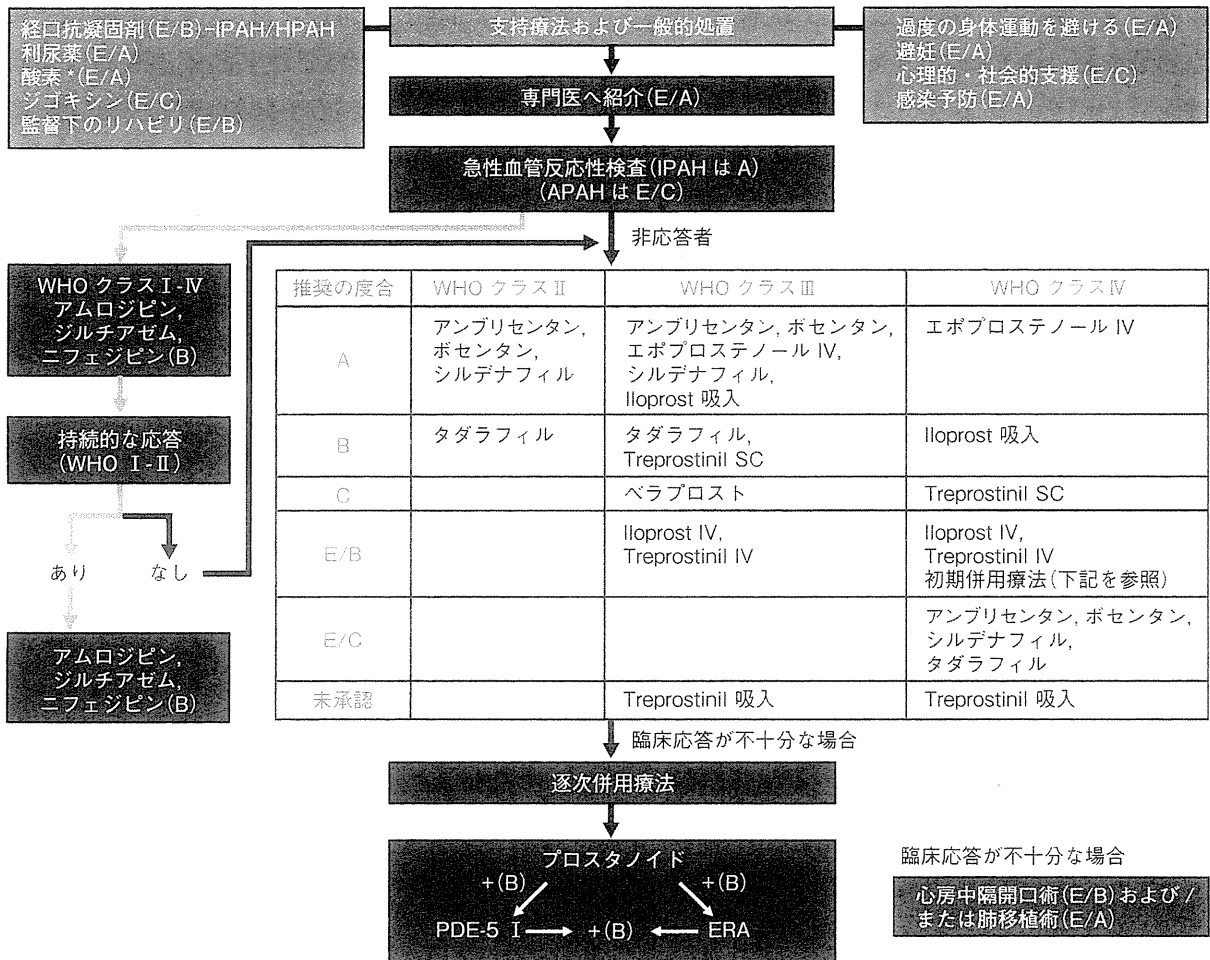


図3 肺動脈性肺高血圧症のエビデンスに基づく内科的治療アルゴリズム(ダナポイント, 2008年)

ERA: エンドセリン受容体拮抗薬, PDE-5I: ホスフォジエステラーゼ5型阻害薬

推奨の度合 A: 強く推奨, B: 通常の推奨, C: やや推奨, E/B: 専門家の意見のみに基づく通常の推奨, E/C: 専門家の意見のみに基づいてやや推奨

(2012年3月現在で, Barst RJ, et al: JACC 2009; 74: S78-84より改変)

ンはクラスIII以上での保険適用となっている。また、エンドセリン受容体拮抗薬は一般的に肝障害をきたしやすいが、アンブリセンタンはその程度が比較的軽度にとどまる。ボセンタンはCYP系代謝薬剤との相互作用が強いため、シクロスポリンなどとの免疫抑制剤との併用は禁忌となっているが、アンブリセンタンとは併用は可能となっている。ただし、アンブリセンタンはシクロスポリンとの併用によりAUCが約2倍になるため、最大投与量は10mg/日ではなく、5mg/日に制限されている。

WHOクラスIVでは、エボプロステノール(フローラン注;エビデンスA)が最も強く推奨され予後改善効果も明らかである。エビデン

スは低いが、エンドセリン受容体拮抗薬やホスフォジエステラーゼ5型阻害薬も用いられる。

これらの各種血管拡張薬は臨床効果が不十分な場合には、重症度にかかわらず、逐次併用療法(エンドセリン受容体拮抗薬、ホスフォジエステラーゼ5型阻害薬、ベラプロストやエボプロステノールなどのプロスタノイド)を考慮する。

3) 外科的治療ほか

最大限の内科的治療を試みても、失神発作を繰り返したり、右心不全症状が改善しないなど治療に抵抗性を示す場合には、心房中隔裂開術により右→左シャントを作成することもある。

肺移植に関しては、重症患者においては検討を行う必要があるが、移植適応例はすべての内科的治療に反応しない例とされる。

本症の的確な予防法は現時点では確立されていない。過労やストレスをさけ、右心不全に対しては減塩食とともに水分制限を指導する。また、過度の運動や高所への旅行は避けるとともに、喫煙および妊娠も避けるように指導する。

4) 薬理メカニズム

(A) PGI₂による血管拡張作用

ベラプロストやエポプロステノールなどのプロスタノイドに関しては、アラキドン酸からシクロオキシゲナーゼや PGI₂ 合成酵素 (PGIS) などの働きによりプロスタサイクリン (PGI₂) の産生が主経路となる。PGI₂ は周囲に拡散し、血管平滑筋細胞のレセプターを介し、アデニル酸シクラーゼ (AC) を活性化しセカンドメッセンジャーである細胞内サイクリック AMP (cAMP) 濃度を上昇させ、強力な血管拡張作用をもたらされるとともに、細胞増殖抑制作用も有する。PGI₂ は強力な血小板凝集抑制作用も有する。ベラプロストは、わが国において開発されたプロスタサイクリン類似体の経口薬である。プロスタサイクリンと同様に血管拡張作用および血小板凝集抑制作用を有する。一方、エポプロステノールはプロスタサイクリン製剤の静注薬である。肺循環動態および運動耐容能の改善とともに、QOL および生命予後の改善も報告され、WHO クラス IV 症例では第一選択治療薬となっているが、長期間にわたるプロスタサイクリン治療に対して不応性の症例も存在する。投与方法としては、半減期が短く光にて代謝されやすいことより、皮下に携帯用小型ポンプを埋め込み中心静脈よりの持続静注を行う。近年、新規 PGI₂ 類似体や、吸入や皮下注などの投与経路の工夫が開発されてきている。

(B) NO およびシルデナフィルにおける

肺血管拡張作用

血管内皮細胞において、ひずみストレスやセ

ロトニン、アセチルコリンなどの血管作動性物質刺激により細胞内 Ca²⁺ 濃度が上昇すると、内皮型一酸化窒素合成酵素 (eNOS) が活性化され、L-アルギニンが L-シトルリンに変換される際に一酸化窒素 (NO) が産生される。産生された NO はグアニル酸シクラーゼ (GC) を活性化して細胞内セカンドメッセンジャーであるサイクリック GMP (cGMP) 濃度を上昇させる。この cGMP は cGMP 依存性プロテインキナーゼを活性化させることにより血管平滑筋を弛緩させ血管拡張作用をもたらす。同時に、血管平滑筋細胞の遊走・増殖抑制作用なども認める。NO によって、GC の活性化を介して産生された cGMP は、ホスフォジエステラーゼの作用により GTP に分解される。シルデナフィルは、肺動脈平滑筋と陰茎血管平滑筋に多く存在するホスフォジエステラーゼ 5 型 (PDE5) の阻害薬で、その投与により cGMP の分解が阻害される結果、血管平滑筋内の cGMP 濃度が維持され平滑筋弛緩反応がもたらされる。

(C) エンドセリンの血管作用

ET ファミリーは、ET-1、ET-2 および ET-3 の 3 種類からなり、その受容体には ET_A および ET_B の 2 種類が存在する。血管平滑筋細胞には主に ET_A 受容体が存在し、その受容体に最も親和性が高い ET-1 が作用すると細胞内 Ca²⁺ 濃度が増加し平滑筋の収縮がもたらされる。一方、血管内皮細胞には ET_B 受容体が存在し、ET-1 が ET_B 受容体に作用すると細胞内 Ca²⁺ が増加し、NO や PGI₂ の産生を介して平滑筋の弛緩がもたらされる。PAH 患者では、肺高血圧の重症度に従い血中 ET-1 濃度の上昇と肺血管における ET-1 産生の増加が報告されている。ET-1 は PAH の病態においては炎症、線維化、平滑筋細胞増殖などを誘発し病態形成に関与する。そのためエンドセリン受容体拮抗薬が PAH に対する治療に用いられる。ETA 受容体と ETB 受容体の双方をブロックするボセンタンと、ET_A 選択的受容体阻害薬であるアンブリセンタンがある。

⑨ 予後

予後に関しては、従来は確定診断からの中間生存率は2.5～3年、5年生存率は40%前後と きわめて不良であった。しかし、近年、プロス

タサイクリン持続療法やエンドセリン受容体拮抗薬、フォスフォジエステラーゼ5型阻害薬などが導入されて以来、著しい改善がみられる。死因としては右心不全が約50%に、突然死が約25%にみられる。

文献

- 1) Galiè N, Hoepfer MM, et al: Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 30: 2493-2537. 2009.
- 2) Barst RJ, Gibbs JS, et al: Updated evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 54 (1 Suppl): S78-84. 2009.
- 3) International PPH Consortium. Heterozygous germline mutations in BMPR2, encoding a TGF-beta receptor, cause familial primary pulmonary hypertension. *Nat Genet* 26: 81-84. 2000.
- 4) Lee SD, Shroyer KR, et al: Monoclonal endothelial cell proliferation is present in primary but not secondary pulmonary hypertension. *J Clin Invest* 101: 927-934. 1998.
- 5) 吉田俊治, 深谷修作: 膠原病性肺高血圧症の頻度と病態の解析. 全身性自己免疫疾患における難治性自己免疫疾患の診断と治療法に関する研究班. 平成15年度総括・分担研究報告書: 40-43. 2004.
- 6) Simonneau G, Robbins IM, et al: Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Am J Coll Cardiol* 54: S43-54. 2009.
- 7) Chung L, Liu J, et al: Characterization of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension from REVEAL: identifying systemic sclerosis as a unique phenotype. *Chest* 138: 1383-1394. 2010.
- 8) Sanchez O, Sitbon O, et al: Immunosuppressive therapy in connective tissue diseases-associated pulmonary arterial hypertension. *Chest* 130: 182-189. 2006.
- 9) Humbert M, Sitbon O, et al: Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 351: 1425-1436. 2004.

18. 呼吸不全(慢性閉塞性肺疾患)

わが国では慢性呼吸不全を呈する主な基礎疾患として慢性閉塞性肺疾患(chronic obstructive pulmonary disease; COPD), 肺結核後遺症, 間質性肺炎があげられる. COPD は患者数が最も多く, 40 歳以上の日本人における有病率は 8.5% であり, 約 530 万人が罹患していると推測されている¹⁾. 今後も患者数の増加が予測され, 医療経済的にも早期診断と適切な管理が必要とされている.

1 COPD 患者における栄養障害

平成 20 年度の呼吸不全に関する調査研究班²⁾の報告では, COPD 患者全体では body mass index (BMI) が 20 kg/m^2 未満の体重減少の頻度は約 30% と, 従来の調査結果よりも低率であった. 体重減少は気流閉塞の重症度と関連しており, 重症(Ⅲ期)患者では約 40%, 最重症(Ⅳ期)患者では約 60% に体重減少が認められた. 一方, COPD の診断と治療のための国際的ガイドラインである Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)³⁾では中等症ないし重症 COPD 患者の約 25% に体重減少がみられると記載されており, わが国では欧米よりも体重減少が高率と考えられる.

2 COPD の病態

1. 定義

COPD は有害な粒子またはガスを吸入することによって肺に異常な炎症反応が生じ, その結果慢性かつ進行性の気流制限をきたす疾患である³⁾. 慢性の気流制限には末梢気道病変と肺胞破壊の両者が関与する. また, 個々の患者の重症度には肺以外の症状も影響する.

2. 危険因子

危険因子には喫煙や大気汚染などの外因性因子と遺伝素因などの内因性因子とがある⁴⁾. タバコ煙は最も重要な危険因子であるが, COPD を発症するのは喫煙者の一部であることから, 喫煙感受性を規定する遺伝素因の関与が考えられている.

3. 症状および診断

多くが喫煙歴のある中高年者で、労作時呼吸困難、喀痰、咳嗽が主症状であり喘鳴を伴うこともある。スパイロメトリーで気管支拡張薬吸入後の1秒率[1秒量:FEV₁の努力性肺活量(FVC)に対する比率]が70%未満の閉塞性換気障害があり、胸部画像所見などによって他の心肺疾患を除外できればCOPDと診断できる。その他の呼吸機能では、肺胞の破壊を反映する拡散障害(DLcoの低下)や肺過膨張の指標となる残気量(RV)や残気率(RV/TLC(total lung capacity))の増大がみられる。胸部CT検査は、肺胞の破壊像(肺気腫)の早期発見に有用である。画像所見から気腫が優位に認められる気腫型COPDと、気腫がないかわずかにみられる程度の非気腫型COPDの2つの亜型に分類される⁴⁾。

3

COPDの栄養代謝状態

「COPD(慢性閉塞性肺疾患)診断と治療のためのガイドライン」では推奨される栄養評価項目が示されている(表Ⅲ-92)⁴⁾。同年齢の健常対照者と比較し、%標準体重(% ideal body weight; % IBW)やBMIなどの身体計測値はすべて低下しており、体成分分析ではfat mass(FM), fat-free mass(FFM)がともに減少している。FMの減少は軽度の体重減少(80% ≤ % IBW < 90%)から認められ、FFMと骨塩量(bone mineral content; BMC)の減少は中等度以上の体重減少(% IBW < 80%)で明らかになる⁵⁾。内臓タンパクでは血清アルブミンの減少例は少ないが、血清トランスサイレチン(プレアルブミン)、レチノール結合タンパクなどのrapid turnover protein(RTP)が低下しており、血漿アミノ酸分析では、分岐鎖アミノ酸(BCAA)の減少によるBCAA/芳香族アミノ酸(AAA)比の低下がみられる。安静時エネルギー消費量(resting energy expenditure; REE)は実測値、基礎代謝量(basal energy expenditure; BEE)に対する予測値比(% REE)ともに増大しており高率に代謝亢進が認められる⁵⁾。すなわち、安定期においてもCOPD患者は代謝亢進状態にあり、アミノ酸インバランスとRTPの低下を伴うマラスムス型のタンパク・エネルギー栄養障害を呈している。

臨 18
6

呼吸不全慢性閉塞性肺疾患

表Ⅲ-92 推奨される栄養評価項目

必須の評価項目
体重(% IBW, BMI), 食習慣, 食事摂取時の臨床症状の有無
行うことが望ましい評価項目
食事調査(栄養摂取量の解析), 安静時エネルギー消費量(resting energy expenditure: REE), %上腕囲(% AC), %上腕三頭筋部皮下脂肪厚(% TSF), %上腕筋囲(% AMC: AMC=AC - π × TSF), 血清アルブミン
可能であれば行う評価項目
体成分分析(LBM, FMなど), RTP, 血漿アミノ酸分析(BCAA/AAA), 握力, 呼吸筋力, 免疫能

(日本呼吸器学会: COPD(慢性閉塞性肺疾患)診断と治療のためのガイドライン第3版⁴⁾より転載)

4 栄養障害と病態との関連

% IBW や FFM は FEV₁, DLco, RV/TLC などの肺機能指標と相関を示す⁵⁾。また, FFM は呼吸筋力や骨格筋力と相関を認め, 6 分間歩行距離や最大酸素摂取量 ($\dot{V}O_2\text{max}$) などの運動耐容能の規定因子となる。すなわち, COPD 患者の病態生理と栄養障害とは FFM の減少を介して相互に密接に関連している。REE の増大は閉塞性障害や肺過膨張による換気効率低下や呼吸筋力低下に基づく呼吸筋の仕事効率の低下と関連している。

5 栄養障害と予後との関連

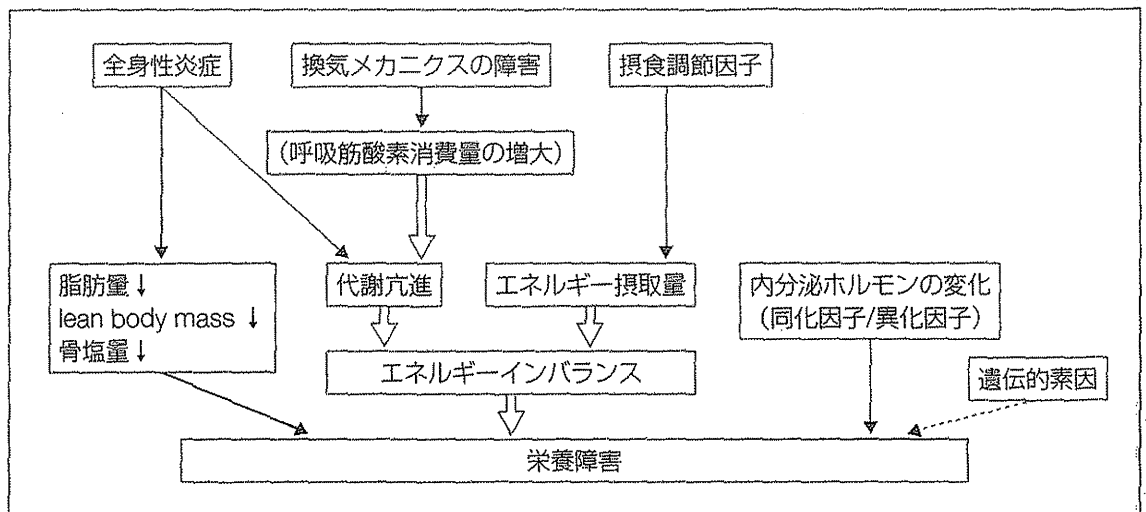
BMI の低下は COPD 患者の死亡率に対する独立した危険因子となる^{3,4)}。多元的な予後因子として, BMI(B)に加えて, 閉塞性換気障害(O), 呼吸困難感(D), 運動能(E)をスコア化して評価する BODE index が考案された⁶⁾。BODE index は対標準 1 秒量(% FEV₁) 単独よりも優れた予後予測因子であり, 増悪や入院リスクの予測因子にもなる。また, FFM が体重よりも有用な予後因子になりうる事が報告されている⁷⁾。

6 栄養障害の原因

COPD における栄養障害は複合的な要因によって引き起こされる。主として代謝亢進に起因するエネルギーインバランスや全身性炎症, 内分泌ホルモンの分泌動態の変化などが関与⁸⁾している(図Ⅲ-103)。

1. 代謝亢進

安定期においても REE の増大で示される代謝亢進状態にある。増大したエネルギー消費にみあう摂取が確保できない場合には, エネルギーインバランスに起因する栄養障害が



図Ⅲ-103 COPD における栄養障害のメカニズム

惹起される。とくに、急性増悪時には負のエネルギーバランスが助長され、栄養障害がさらに進行する。REEの増大は肺過膨張や呼吸筋力の低下と関連しており、換気のメカニクスの障害に基づく呼吸筋酸素消費量の増大が主因とされている。また、COPD患者の骨格筋では酸素需要量が多いtype II 繊維の比率が高いためにエネルギー消費が増大する可能性も指摘されている。

2. 全身性炎症

tumor necrosis factor (TNF)- α や interleukin (IL)-6 などの炎症性メディエータの血中濃度の上昇がみられ、これらの上昇は FM や FFM の減少と関連し、BMC が減少する一因ともなる。また、骨格筋における誘導型一酸化窒素合成酵素 (iNOS) や nuclear factor kappa B (NF- κ B) の発現が亢進しているために、筋細胞のタンパク合成の減少やアポトーシスをきたして筋肉量が減少することが示唆されている。炎症性サイトカインは摂食抑制に働くことや、栄養補給療法の効果を低下させる可能性もある。

3. 内分泌ホルモンの変化

1 異化因子/同化因子のバランス

炎症性サイトカインや内分泌ホルモンが異化因子や同化因子として栄養障害に関与している。体重減少患者では異化因子である TNF- α や IL-6, ノルエピネフリンの血中濃度は高値を示し、成長ホルモンやインスリン様成長因子 (IGF)-1, デヒドロエピアンドロステロンなどの同化因子よりも優位となっている。

2 摂食調節因子

摂食行動を司る神経回路網の中心は視床下部であり、摂食促進因子と摂食抑制因子によって調節されている。体重減少を認める COPD 患者では摂食促進因子であるグレリンの血漿中濃度は上昇しており、BMI と負の相関、肺過膨張の程度と正の相関を認める⁹⁾。これらは、血漿グレリンは栄養障害や病態の進行に対して代償的に分泌が亢進しているものの、結果として十分に機能していないことを示唆している。また、摂食促進因子である血漿オレキシン A 濃度が低下しており、BMI の低下や FM の減少と相関することが報告されている。

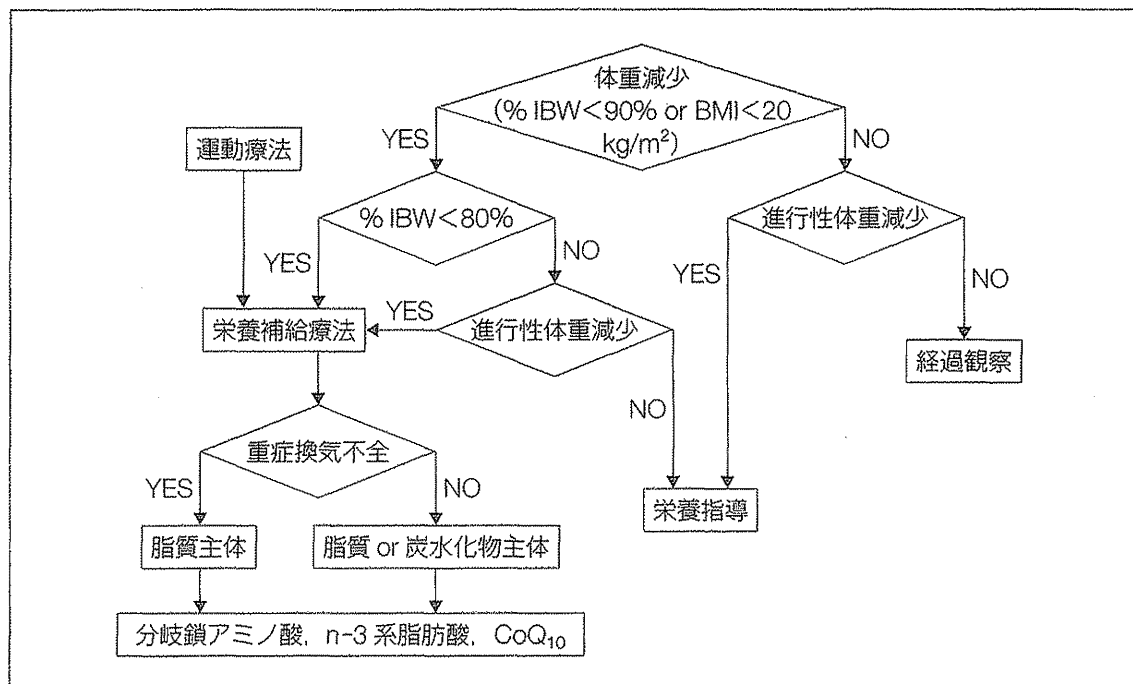
18
C

呼吸不全(慢性閉塞性肺疾患)

7 栄養療法

1. 栄養療法の原則

食事指導を含めた早期の栄養学的介入および栄養サポートチーム (NST) によるチーム医療が望ましい。体重減少患者 (% IBW < 90% あるいは BMI < 20 kg/m²) で、食事摂取量を増やすことが困難な場合や進行性の体重減少が認められれば経腸栄養剤による経口栄養補給療法を考慮すべきである。とくに、FFM の減少が予測される中等度以上の体重減少



図Ⅲ-104 栄養治療の適応に関するアルゴリズム

(吉川ら, 2007⁸⁾より転載)

患者($\% IBW < 80\%$)では栄養補給療法が必須となる(図Ⅲ-104)⁸⁾。増大したエネルギー消費量にみあう十分なエネルギー摂取が最も重要であり、総エネルギー摂取量の目標を実測 REE の 1.5 倍または予測 REE の 1.7 倍とする⁵⁾。運動療法施行時には負のエネルギーバランスの増悪による栄養障害の進行を抑制し、運動療法の効果を高める目的で栄養補給療法を併用する必要がある³⁾。

2. 栄養指導のポイント

高タンパク・高熱量食を基本として食事指導を行う。食後に腹部膨満感や呼吸困難を訴えることが多いため、食事は 4~6 回の分食として 1 回あたりの食事量を少なくする。消化管でガスを発生しやすい食物や炭酸系飲料水の摂取は避けるように指導する。肺性心の合併による浮腫があれば、塩分は 7~8 g/日に制限する。筋タンパク量の保持には、十分なエネルギーに加え、十分なタンパク源の摂取が必要となる。プロテインスコアの高い良質のタンパク質や、BCAA の含有率が高い食品(牛肉、鶏肉、牛乳、チーズなどの乳製品など)の摂取が勧められる。

カリウム、カルシウム、リン、マグネシウム、鉄などの電解質や微量元素は呼吸筋や四肢運動筋の収縮力保持に重要であり十分な摂取を指導する。骨粗鬆症の合併頻度が高いことからカルシウム摂取が重要である。食事のみで摂取が困難であれば、必要に応じてサプリメントによる補給も考慮する。

3. 経口栄養法

① 経腸栄養剤の投与法

十分なエネルギー量の摂取を最優先し、少なくとも3か月以上の継続を目標とする。明らかな栄養状態の改善が得られない場合でも、栄養障害の進行を抑制する目的で可能な限り継続する。また、食事摂取量の維持や腹部膨満感の軽減のために、栄養剤の分割摂取や夕食以降の摂取を指導する。

② 経腸栄養剤の選択

a. 換気能からみた選択

換気不全による高炭酸ガス血症を伴う場合は、呼吸商の小さい脂肪を主体とする栄養剤が有用と考えられる¹⁰⁾。一方、安定期 COPD 患者において、低炭水化物・高脂肪の栄養剤の有用性に対する否定的な見解もある¹¹⁾。原則的には、著しい換気障害がなければ炭水化物、脂質にかかわらず、十分な熱量補給を最優先してよいと考えられる。

b. 抗炎症作用からみた選択

抗炎症性作用を有する n-3 系脂肪酸が全身性炎症の抑制および栄養障害や運動耐容能の改善に有用と考えられる。最近、n-3 系脂肪酸およびビタミン A の含有率の高い栄養剤と低強度運動療法の併用による抗炎症効果が報告された¹²⁾。また、n-3 系脂肪酸に加えて抗酸化作用を有するコエンザイム Q₁₀(CoQ₁₀)を強化したライフロン[®]-QL による栄養状態、呼吸筋力の改善がみられている。

c. アミノ酸組成からみた選択

BCAA には異化抑制やタンパク合成促進作用があり、運動時に骨格筋での利用が高まる。COPD 患者では血漿 BCAA 濃度の低下がみられることから、BCAA を強化した栄養剤の効果が期待される。BCAA を 8~16 g 強化したエレンタール[®](300~600 kcal/日)を 12 か月間投与し、体重、lean body mass(LBM)、内臓タンパクの増加および呼吸筋力、握力の改善や呼吸困難の軽減が認められた⁵⁾。また、呼吸リハビリテーションと BCAA の含有率が高いヘパス[®](200 kcal/日)との併用がリハビリテーション後の栄養状態の維持に有用であることが報告されている(ヘパス[®]は現在発売中止)¹³⁾。

d. 摂食調節からみた選択

オクタン酸の含有量が多い栄養剤によって、摂食促進因子であるアシルグレリンの血中濃度の上昇とともに、BMI や内臓タンパクの増加、食欲の改善が認められている¹⁴⁾。

4. その他の治療

グレリンの経静脈投与により栄養状態および呼吸筋力や運動耐容能が改善する可能性が報告されている¹⁵⁾。タンパク同化ステロイドおよび成長ホルモンの投与を栄養療法や運動療法と組み合わせる試みが行われてきたが、体重と FFM は増加するが、呼吸筋力や運動耐容能に対する有効性は確立されていない。テストステロンと下肢筋力トレーニングの併用による、FFM の増加と運動能の改善が報告されている。

増悪時の栄養管理

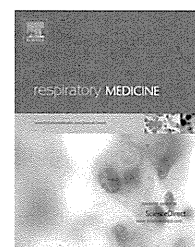
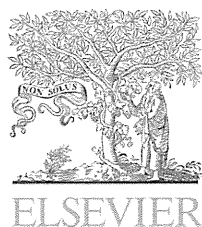
呼吸器感染症などによる急性増悪時にはしばしば重症呼吸不全状態となり、経口摂取が困難な状況となる場合も多い。全身性炎症反応症候群(systemic inflammatory response syndrome; SIRS)を呈するような重症患者においても、循環動態が安定していれば24～48時間以内の早期に経腸栄養(enteral nutrition; EN)を開始することが推奨されている¹⁶⁾。実測 REE や推算式から目標投与エネルギー量を設定し、タンパク質投与量は1.2～2.0 g/kg/日に調整する。急性肺損傷(ALI)/急性呼吸窮迫症候群(ARDS)を呈する患者に投与する経腸栄養剤として、n-3系脂肪酸などの抗炎症脂質を含有し抗酸化作用を有する経腸栄養剤の投与が強く推奨されている。一方、呼吸商の調節や炭酸ガス産生の減少を目的とした高脂質・低炭水化物製剤をルーチンに投与することは推奨されていない。逆流による誤嚥の危険性が高い場合や胃内の投与が困難な場合には、小腸内に経腸栄養チューブを留置する。

ENが不可能な場合やENのみで必要エネルギー量の投与が困難な場合には静脈栄養(parenteral nutrition; PN)を検討する。急性増悪時では右心負荷が強いため、過剰輸液による右心不全の誘発に留意する。急性期には設定エネルギー投与量の80%をゴールとし、過剰なエネルギー投与を避けるべきである¹⁶⁾。これらの事項は重症患者における栄養管理の原則となるが、最終的には個々の患者の重症度や病態に適した栄養治療を考慮する必要がある。

[文献]

- 1) Fukuchi Y, Nishimura M, Ichinose M, et al: COPD in Japan: the Nippon COPD Epidemiology study. *Respirology* 9: 458-465, 2004
- 2) 吉川雅則, 山内基雄, 木村弘, 他: 慢性閉塞性肺疾患(COPD)の栄養状態および併存症の実態調査. 厚生労働省呼吸不全調査研究班平成20年度研究報告書. pp247-251, 2009
- 3) Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Workshop Report. Bethesda, National Heart, Lung and Blood Institute, Update 2011 (<http://www.goldcopd.org>)
- 4) 日本呼吸器学会 COPD ガイドライン第3版作成委員会: COPD(慢性閉塞性肺疾患)診断と治療のためのガイドライン. *メディカルレビュー*. 2009
- 5) 吉川雅則: 全身性疾患としてのCOPDにおける栄養評価・対策の臨床的意義. *呼吸* 23: 67-78, 2004
- 6) 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* 350: 1005-1012, 2004
- 7) Vestbo J, Prescott E, Almdal T, et al: Body mass, fat-free body mass, and prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease from a random population sample. Findings from the Copenhagen City Heart Study. *Am J Respir Crit Care Med* 173: 79-83, 2006
- 8) 吉川雅則, 木村弘: 呼吸器疾患における栄養管理の実践. *呼吸と循環* 55: 997-1005, 2007
- 9) Itoh T, Nagaya N, Yoshikawa M, et al: Elevated plasma ghrelin levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 170: 879-882, 2004
- 10) 日本静脈経腸栄養学会(編): 静脈経腸栄養ガイドライン第2版. 南江堂, 2006
- 11) Anker SD, John M, Pedersen PU, et al: ESPEN Guidelines on enteral nutrition: Cardiology and pulmonology. *Clin Nutr* 25: 311-318, 2006
- 12) Sugawara K, Takahashi H, Kasai C, et al: Effects of nutritional supplementation combined with low-intensity exercise in malnourished patients with COPD. *Respir Med* 104: 1883-1889, 2010
- 13) Kubo H, Honda N, Tsuji F, et al: Effects of dietary supplements on the Fischer ratio before and after pulmonary rehabilitation. *Asia Pac J Clin Nutr* 15: 551-555, 2006
- 14) Ashitani J, Matsumoto M, Nakazato M: Effect of octanoic acid-rich formula on plasma ghrelin lev-

- els in cachectic patients with chronic respiratory disease. *Nut J* 8: 25, 2009
- 15) Miki K, Maekura R, Nagaya N, et al: Ghrelin treatment of cachectic patients with chronic obstructive pulmonary disease: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *PLoS One* 7: e35708, 2012
- 16) McClave SA, Martindale RG, Vanek VW, et al: Guidelines of the provision and assessment of nutritional support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A. S. P. E. N.). *JPEN* 33: 277-316, 2009
(吉川 雅則, 木村 弘)



Importance of the PaCO_2 from 3 to 6 months after initiation of long-term non-invasive ventilation

Tomomasa Tsuboi^{a,*}, Motoharu Ohi^b, Toru Oga^a, Kazuko Machida^c,
Yuichi Chihara^d, Yuka Harada^d, Kenichi Takahashi^e, Kensuke Sumi^f,
Tomohiro Handa^g, Akio Niimi^d, Michiaki Mishima^d, Kazuo Chin^a

^a Department of Respiratory Care and Sleep Control Medicine, Kyoto University Graduate School of Medicine, 54 Shogoin Kawahara-cho, Sakyo-ku, Kyoto 606-8507, Japan

^b Sleep Medical Center, Osaka Kaisei Hospital, 1-6-10 Miyahara, Yodogawa-ku, Osaka 532-0003, Japan

^c Department of Respiratory Medicine, National Tokyo Hospital, 3-1-1 Takeoka, Kiyose, Tokyo 204-8585, Japan

^d Department of Respiratory Medicine, Kyoto University Hospital, 54 Shogoin Kawahara-cho, Sakyo-ku, Kyoto 606-8507, Japan

^e Department of Respiratory Medicine, Red Cross Otsu Hospital, 1 Nagara, Otsu, Shiga 520-8511, Japan

^f Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Minami-Kyoto Hospital, 11 Naka-Ashihara, Joyo, Kyoto 610-0113, Japan

^g Department of Rehabilitation, Kyoto University Hospital, 54 Shogoin Kawahara-cho, Sakyo-ku, Kyoto 606-8507, Japan

Received 19 January 2010; accepted 27 April 2010

Available online 26 May 2010

KEYWORDS

Chronic respiratory failure;
Home mechanical ventilation;
Non-invasive positive pressure ventilation;
Partial pressure of carbon dioxide;
Restricted thoracic disease

Summary

Background: The level at which arterial carbon dioxide tension (PaCO_2) a few months after introduction of long-term non-invasive positive pressure ventilation (NPPV) is associated with a favorable prognosis remains uncertain.

Methods: Data on 184 post-tuberculosis patients with chronic restrictive ventilatory failure who were receiving long-term domiciliary NPPV were examined retrospectively. Average PaCO_2 3–6 months after NPPV (3- to 6-mo PaCO_2) and potential confounders were analyzed with discontinuation of long-term NPPV as the primary outcome. The effects of 3- to 6-mo PaCO_2 on annual hospitalization rates due to respiratory deterioration from 1 year before to 3 years after the initiation of NPPV were examined. The effect of the difference between the PaCO_2 value at the start of NPPV (0-mo PaCO_2) and the PaCO_2 value 3- to 6-mo later (d- PaCO_2) on continuation rates for NPPV was also assessed in patients who initiated NPPV while in a chronic state.

Results: Patients with relatively low 3- to 6-mo PaCO_2 values maintained a relatively low PaCO_2 6–36 months after NPPV ($p < 0.0001$) and had significantly better continuation rates ($p < 0.03$) and lower hospitalization rates from the 1st to 3rd year of NPPV ($p = 0.008, 0.049, 0.009$,

* Corresponding author. Tel.: +81 75 751 3852; fax: +81 75 751 3854.

E-mail address: tomomasa@kuhp.kyoto-u.ac.jp (T. Tsuboi).

respectively) than those with higher levels. The 0-mo PaCO₂ ($p = 0.26$) or d-PaCO₂ ($p = 0.86$) had no predictive value.

Conclusion: A relatively low 3- to 6-mo PaCO₂ value was predictive of long-term use of NPPV. The target values for 3- to 6-mo PaCO₂ may, therefore, be less than 60 mmHg in post-tuberculosis patients, although more studies are needed.

© 2010 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Introduction

Domiciliary non-invasive positive pressure ventilation (NPPV) has been widely used in the treatment of patients with chronic hypercapnic respiratory failure.^{1–7} NPPV has been shown to improve gas exchange, probably due to increased ventilatory response to carbon dioxide (CO₂) in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)⁸ and restrictive thoracic disease (RTD) including pulmonary tuberculosis sequelae.^{9,10} Arterial blood gases (ABGs) were reported to be stabilized a few months after NPPV and maintained over several years in patients with COPD¹ and RTD.^{1,3,4,11} In patients with RTD, a higher nighttime PaCO₂ measured before the start of long-term NPPV was shown to be a significant independent predictor of mortality.¹² In contrast, a higher daytime PaCO₂ at the start of NPPV (0-mo PaCO₂) was not associated with a poor prognosis in patients with RTD¹² or COPD.¹³

Generally, ABG values and the general condition are unstable in patients during the pre-NPPV period even in those who started NPPV while in a chronic state. However, gas exchange and the clinical state markedly stabilize after institution of long-term NPPV. According to our clinical experience, medication and ventilator settings seldom needed to be changed after the clinical condition of patients was stabilized by NPPV treatment. Therefore, as prognostic factors, parameters after a few months of NPPV seem to be more important and reliable than those before starting NPPV. However, to the best of our knowledge, no report has assessed PaCO₂ a few months after the introduction of long-term NPPV as a possible prognostic factor.

We hypothesized that patients with a relatively low mean value of PaCO₂ measured between 3 and 6 months after introduction of long-term NPPV (3- to 6-mo PaCO₂) would have higher continuation rates of NPPV and lower hospitalization rates than those with a relatively high 3- to 6-mo PaCO₂. We retrospectively examined the effects of the 3- to 6-mo PaCO₂ level on continuation of NPPV in post-tuberculosis patients. Thus, we wanted to determine which levels of PaCO₂ after a few months of NPPV were suitable for those patients.

Methods

Patients

All post-tuberculosis patients who had started NPPV at 6 hospitals affiliated with Kyoto University Hospital and the National Tokyo Hospital from June 15, 1990 to August 2, 2007 were included in this retrospective study. All patients had chronic respiratory failure with hypercapnia. The NPPV therapy was begun either after an acute episode or during

the chronic state. The decision for initiation of NPPV was based on clinical symptoms with persistent hypercapnia during daytime (PaCO₂ > 45 mmHg) and/or nocturnal hypoventilation and/or clinical instability with recurrent hospitalizations. Patients with other causes of chronic respiratory failure such as neuromuscular disorders, obesity hypoventilation syndrome, bronchiectasis, idiopathic scoliosis, or COPD were excluded.

The patients were followed until November 30, 2007. Clinical assessments were performed at the end of every year from 1995 to 2002, in December 2004 and in December 2007.

The patients were divided into 3 groups according to 3- to 6-mo PaCO₂ levels (Group-1, 60 mmHg>, $n = 79$; Group-2, 60–70 mmHg, $n = 61$; Group-3, >70 mmHg, $n = 23$). Measurement of 3- to 6-mo PaCO₂ could not be performed in 19 other patients who otherwise met criteria for study entry because of clinical instability at the time or because they did not attend outpatient clinic. The patients who started long-term NPPV while in a chronic state were divided into 3 groups according to the difference between 0-mo PaCO₂ and 3- to 6-mo PaCO₂ (d-PaCO₂) (Group-d1, >16 mmHg, $n = 33$; Group-d2, 8–16 mmHg, $n = 29$; Group-d3, 8 mmHg>, $n = 28$). Patients in the present study were also subjects of our previous study concerning ventilator modes.⁷

Measurements

Data on age at the start of NPPV, gender, presence of pulmonary lesions, duration of long-term oxygen therapy (LTOT) before the start of NPPV, status on introduction of NPPV (i.e., acute or chronic state), ventilator mode (assisted or controlled mode), other ventilator settings such as inspiratory positive airway pressure (IPAP), expiratory positive airway pressure (EPAP), respiratory rate (f_R), and tidal volume (V_T), body-mass index (BMI), vital capacity (percentage of predicted), forced expiratory volume in 1 s over forced vital capacity (FEV₁/FVC), and concurrent use of LTOT after the start of NPPV were all examined and/or documented for determination of risk factors. Annual number of hospitalizations due to respiratory deterioration (acute bronchitis, pneumonia, spontaneous pneumothorax, chronic disease progression, etc.) beginning from 1 year before to 3 years after the start of NPPV was also included in this analysis.

Information on daytime ABGs was analyzed from 12 months before the start of NPPV to the observable endpoint if available. Determinations of ABGs were made with the patient in the supine position breathing room air or prescribed oxygen without NPPV support. ABGs were obtained in patients who were in a stable condition without exacerbation except for those obtained at the start of NPPV from patients who had begun administration of NPPV during an acute state.

All data on the clinical course of patients were collected from clinical records.

Clinical protocol for introducing long-term NPPV

The precise criteria and procedure for introducing long-term NPPV have been described elsewhere.⁷ At the start of NPPV, volume preset ventilators were utilized with custom fabricated nasal masks¹⁴ or with commercially available interfaces. Pressure preset ventilators using bilevel PAP devices were applied with commercially available interfaces. Supplemental oxygen was added to NPPV to maintain an arterial oxygen saturation >95% during diurnal NPPV and >90% during nocturnal NPPV.

This study was approved by the Ethics Committee of Kyoto University, and individual consent was not obtained as stipulated by the Committee. According to the recommendation of the Ethics Committee of Kyoto University, the protocol of this study is posted on the website of our institute and all inquiries are answered.

Follow-up

In Japan, patients receiving long-term NPPV and/or LTOT must attend outpatient clinic each month. ABG analysis and chest X-ray were usually performed every 3–6 months.

Statistical analysis

Means and standard deviations are reported for patients' characteristics and ventilator settings. One-way factorial analysis of variance (ANOVA) and post-hoc analysis (Scheffe test) were used for continuous variables and the 2 × 3 contingency table and chi-square tests for categorical variables were used to compare differences in patients' characteristics among Group-1 to -3. Comparisons of continuation rates of long-term NPPV by risk factors including 3- to 6-mo PaCO₂ levels were performed using univariate and multivariate Cox proportional hazards regression analyses. 0-mo PaCO₂ values during periods without respiratory deterioration could be obtained only in patients starting NPPV while in a chronic state. Therefore, comparison of continuation rates of NPPV according to risk factors including d-PaCO₂ were performed in those who started NPPV while in a chronic state. Continuation rates of long-term NPPV were also assessed using Kaplan–Meier analyses (log-rank test). Among the three groups (Group-1 to -3), comparison of annual hospitalization rates was performed using one-way factorial ANOVA and post-hoc analysis (Scheffe test). To evaluate differences in PaCO₂ over time among those three groups, repeated-measures ANOVA and post-hoc analysis (Scheffe test) were used.

Results

Patient characteristics

A total of 184 patients who continued receiving NPPV for more than 2 months were available for follow-up. Since two patients discontinued NPPV due to improvement in

hypercapnic respiratory failure, 182 patients were available for final analysis. Table 1 shows patients' characteristics in the 3 groups according to 3- to 6-mo PaCO₂ levels.

Overall, patients were characterized by severe restrictive ventilatory failure, severe hypercapnia, moderate malnutrition and unstable clinical conditions. At the start of NPPV, % predicted VC was higher and the duration of LTOT before the start of NPPV was shorter in Group-1 patients than in those in Group-2 or -3. Among the patients starting NPPV while in a chronic state, Group-2 or -3 patients were more acidotic and more hypercapnic at the start of NPPV than Group-1 patients. As to ventilator settings, IPAP and fr were higher in patients in Group-2 than in Group-1.

Overall outcome

Two patients discontinued NPPV due to improvement as mentioned above. Outcome in the remaining 182 was as follows. Two patients temporarily discontinued NPPV for several months and then restarted. After the long-term use of NPPV, 15 patients switched to long-term tracheostomy positive pressure ventilation (TPPV) for a mean (SD) duration of 2.17 (2.28) y. As of December 2007, 85 patients had died, 2 were receiving TPPV, and 95 were continuing use of NPPV.

Time course of PaCO₂ before and after NPPV

Comparisons of the time course of PaCO₂ between patients starting NPPV while in an acute state or in a chronic state are shown in Fig. 1-a. Differences between the two groups were only noted at the start of NPPV. The comparison of trends of PaCO₂ among patients divided by 3- to 6-mo PaCO₂ levels (Groups-1 to -3) is shown in Fig. 1-b. From 6 to 36 months after initiation of NPPV, patients with relatively low 3- to 6-mo PaCO₂ levels had relatively lower PaCO₂ values with significance than those with relatively high 3- to 6-mo PaCO₂ levels ($p = 0.0004$). Post-hoc analysis showed significant differences between Groups 1 and 2 ($p < 0.0001$), between Groups 2 and 3 ($p = 0.02$), and between Groups 1 and 3 ($p < 0.0001$).

Comparison of continuation rate of long-term NPPV use among all cases

In the univariate analysis, female gender, a higher BMI, no parenchymal pulmonary lesions, lower annual hospitalization rates due to respiratory deterioration before NPPV, a controlled mode, and relatively low 3- to 6-mo PaCO₂ levels were all significantly associated with higher continuation rates of NPPV (Table 2). Patients with a longer duration of LTOT before NPPV tended to have higher continuation rates of NPPV ($p = 0.11$). Ventilator settings such as IPAP, EPAP, and fr were not related to continuation rates of NPPV.

Multivariate analysis showed that controlled ventilation, a higher BMI, female gender, and relatively low 3- to 6-mo PaCO₂ levels were all significantly associated with higher continuation rates of NPPV (Table 3).

Results of the Kaplan–Meier analysis showed significantly increased continuation rates of long-term NPPV in patients with relatively low 3- to 6-mo PaCO₂ levels ($p = 0.0003$; Fig. 2). The 5- and 8-year probabilities of continuing NPPV for Group-1 were 70.1% and 56.0%, respectively, those for

Table 1 Patients' characteristics at beginning of long-term NPPV.

3- to 6-mo PaCO ₂ levels	Group-1	Group-2	Group-3	p Value
	<60 mmHg	60–70 mmHg	> 70 mmHg	
(n)	79	61	23	
Age (y)	68.1 (9.0)	69.9 (6.7)	69.3 (6.7)	0.42
Gender (Female/Male)	36/43	31/30	9/14	0.61
BMI (kg/m ²)	19.3 (3.7)	17.9 (3.4)	19.3 (3.0)	0.06
% Predicted VC (%)	34.7 (8.6)	30.5 (7.8) *	29.5 (5.5) *	0.004
FEV ₁ /FVC (%)	70.7 (16.4)	74.9 (16.1)	71.4 (13.4)	0.33
Pulmonary lesions (+/–)	69/10	61/0	23/0	0.004
Annual hospitalization rate due to respiratory deterioration before NPPV	1.27 (0.96)	1.61 (1.07) *	1.43 (0.99)	0.14
Patients' state (Acute/Chronic)	32/47	29/32	10/13	0.71
Duration of LTOT before NPPV (y)	3.7 (3.8)	6.4 (5.0)*	7.7 (4.7)*	<0.0001
Use of LTOT after NPPV (+/–)	71/8	60/1	22/1	0.11
Oxygen supply during spontaneous breathing (l/min.)	1.1 (0.6)	1.3 (0.6)	1.4 (0.6)	0.06
Ventilator mode (Assisted/Controlled)	31/48	22/39	12/11	0.40
Bilevel PAP	n = 64	n = 53	n = 22	
IPAP (cmH ₂ O)	14.2 (4.1)	16.2 (3.4) *	16.3 (3.0)	0.01
EPAP (cmH ₂ O)	3.6 (1.1)	3.8 (1.3)	4.3 (0.7) *	0.05
Respiratory rate	20.3 (4.5)	22.2 (3.9)	19.9 (4.0)	0.02
Volume preset	n = 15	n = 8	n = 1	
Tidal Volume (ml)	578 (116)	533 (81)	620	0.54
Respiratory rate	22.5 (4.5)	25.6 (5.4)	20	0.27
Oxygen supply during NPPV (l/min.)	1.6 (0.8)	1.8 (1.0)	1.8 (0.7)	0.28
ABGs during spontaneous breathing at start of NPPV (NPPV initiated during acute state)	n = 32	n = 29	n = 10	
pH	7.32 (0.06)	7.30 (0.05)	7.34 (0.03)	0.16
PaO ₂ (mmHg)	63.4 (18.4)	57.4 (18.9)	79.8 (21.9)#	0.01
PaCO ₂ (mmHg)	83.0 (20.9)	89.1 (15.7)	90.2 (13.6)	0.34
HCO ₃ ⁻ (mmol/l)	41.4 (6.5)	42.3 (9.4)	46.9 (6.4)	0.17
ABGs during spontaneous breathing at start of NPPV (NPPV initiated during chronic state)	n = 47	n = 32	n = 13	
pH	7.36 (0.04)	7.33 (0.04)*	7.33 (0.04)*	<0.0001
PaO ₂ (mmHg)	71.1 (15.8)	82.0 (14.9)*	83.3 (22.4)	0.01
PaCO ₂ (mmHg)	64.6 (9.7)	81.6 (11.5)*	86.1 (10.8)*	<0.0001
HCO ₃ ⁻ (mmol/l)	35.9 (3.9)	42.6 (5.2)*	44.5 (5.1)*	<0.0001

Values given as mean (SD), **p* < 0.05 (compared to Group-1), #*p* < 0.05 (compared to Group-2).

3- to 6-mo PaCO₂, mean value of PaCO₂ measured between 3 and 6 months after introduction of long-term NPPV; BMI, body-mass index; VC, vital capacity; FEV₁, forced expiratory volume in 1 s; FVC, forced vital capacity; NPPV, non-invasive positive pressure ventilation; LTOT, long-term oxygen therapy; bilevel PAP, bilevel positive airway pressure; IPAP, inspiratory positive airway pressure; EPAP, expiratory positive airway pressure; ABGs, arterial blood gas analyses; PaO₂, PaCO₂, arterial oxygen and carbon dioxide tensions; HCO₃⁻, bicarbonate.

Group-2 were 55.0% and 24.3%, respectively, and those for Group-3 were 35.6% and 0%, respectively.

Comparison of continuation rate of NPPV in patients starting NPPV during the chronic state

Univariate analysis showed that a controlled mode (*p* = 0.005), female gender (*p* = 0.04), and relatively low 3- to 6-mo PaCO₂ levels (*p* = 0.03) were all significantly associated with higher continuation rates of long-term NPPV while the 0-mo PaCO₂ (*p* = 0.26) and d-PaCO₂ values (*p* = 0.86) had no such significant association. By Kaplan–Meier analysis, a relatively low 3- to 6-mo PaCO₂

level was significantly associated with higher continuation rates of long-term NPPV (*p* = 0.026; Fig. 3).

In multivariate analysis according to risk factors of ventilator mode, 3- to 6-mo PaCO₂ levels and gender, the controlled mode (*p* = 0.007) and relatively low 3- to 6-mo PaCO₂ levels (*p* = 0.04) were significantly associated with higher continuation rates of long-term NPPV.

Comparison of annual hospitalization rate among three groups divided by 3- to 6-mo PaCO₂ levels

Patients with relatively low 3- to 6-mo PaCO₂ levels had significantly lower hospitalization rates due to respiratory

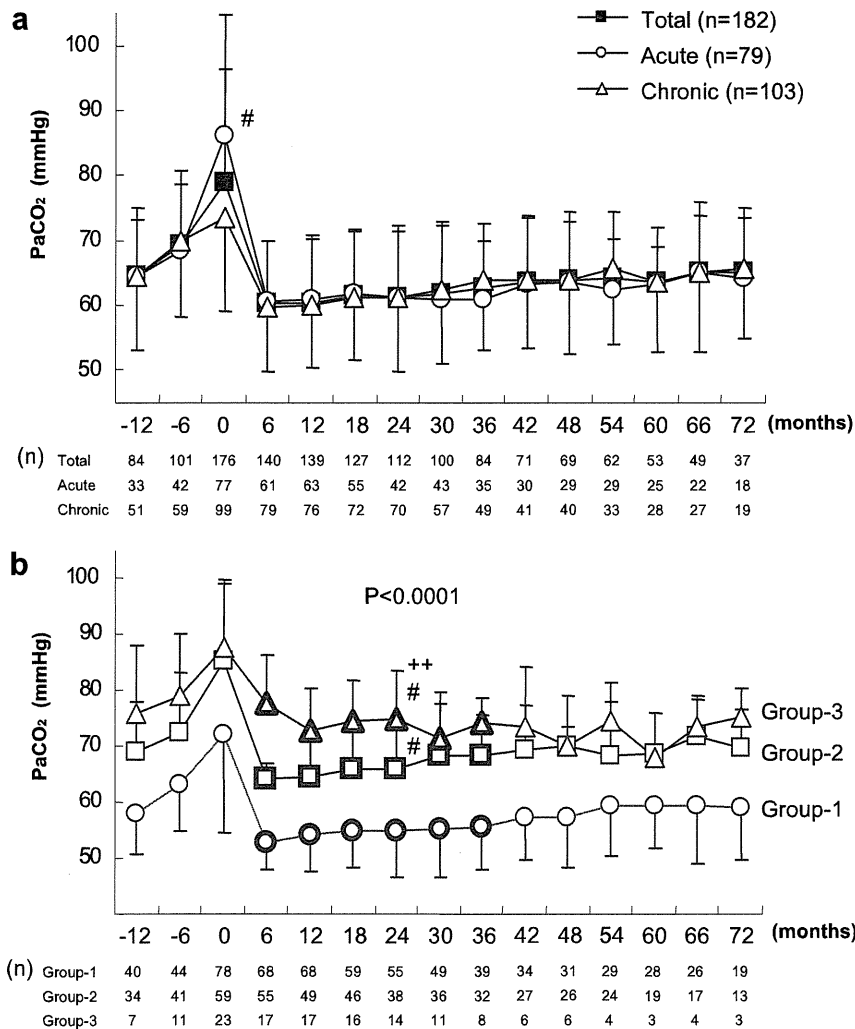


Figure 1 a. Time course of PaCO₂ values before and after NPPV. Comparison between patients with initiation of NPPV in either an acute or chronic state. Data are presented as mean (SD). No significant difference was noted except for values at the start of NPPV. #*p* < 0.05 (compared with patients starting NPPV while in a chronic state). b. Time course of PaCO₂ values before and after NPPV. Comparison among patients grouped according to the average PaCO₂ 3–6 months after introduction of long-term NPPV (3- to 6-mo PaCO₂) (Group-1, 60 mmHg>; Group-2, 60–70 mmHg; Group-3, >70 mmHg). Data are presented as mean (SD). From 6 to 36 months after initiation of NPPV, patients with relatively high 3- to 6-mo PaCO₂ values had significantly higher PaCO₂ than those with relatively low 3- to 6-mo PaCO₂ (*p* = 0.0004). ##*p* < 0.0001 (compared to group-1), ++*p* = 0.02 (compared to group-2) by post-hoc analysis.

deterioration than those with relatively high 3- to 6-mo PaCO₂ levels. Mean (SD) of hospitalization rates in Group-1 to -3 were 0.23 (0.60), 0.31 (0.62), and 0.82 (1.53), respectively, in the 1st year, 0.21 (0.53), 0.41 (0.63), and 0.53 (0.62), respectively, in the 2nd year, and 0.18 (0.43), 0.49 (0.68), and 0.50 (0.52), respectively, in the 3rd year of long-term NPPV. There was no significant difference in hospitalization rates for the year preceding NPPV in Group-1 to -3 1.27 (0.96), 1.61 (1.07), and 1.43 (0.99), respectively.

Discussion

In the present study, patients that had relatively low daytime PaCO₂ levels a few months after NPPV had

significantly higher continuation rates of NPPV and significantly lower hospitalization rates due to respiratory deterioration from the first to the third years of NPPV. Such patients had also maintained relatively low PaCO₂ levels from 6 to 36 months after NPPV. Neither the PaCO₂ level at the start of NPPV nor improvement in PaCO₂ after use of NPPV was a significant predictive variable.

In general, patients with hypercapnic respiratory failure started long-term NPPV during either an acute or chronic state.^{1,2} The patients in the chronic state might not have been completely stable while receiving only LTOT. Actually, most of our patients who were considered to have a chronic status had experienced gradual deterioration of their symptoms over a long period even though their respiratory condition was not acutely aggravated. Their PaCO₂ had increased slowly during the pre-NPPV period as shown in

Table 2 Univariate modality model.

Variable	Category	(n)	HR (95%CI)	p Value
Gender	Female	85	0.53 (0.34–0.83)	0.005
	Male	97	Reference	
Age (y)	<69	89	0.92 (0.60–1.42)	0.70
	69 ≤	93	Reference	
BMI (kg/m ²)	18.6 ≤	83	0.58 (0.37–0.91)	0.02
	<18.6	79	Reference	
% predicted VC (%)	<31.4	81	0.89 (0.56–1.41)	0.62
	31.4 ≤	81	Reference	
FEV ₁ /FVC (%)	<70	68	0.87 (0.55–1.39)	0.56
	70 ≤	95	Reference	
Pulmonary lesions	(–)	14	0.25 (0.08–0.81)	0.02
	(+)	168	Reference	
Patients' status	Acute	79	0.78 (0.51–1.21)	0.27
	Chronic	103	Reference	
Hospitalization rate due to acute respiratory episodes before NPPV	0–1	118	0.65 (0.42–0.99)	0.04
	2 ≤	64	Reference	
Duration of LTOT before NPPV (y)	4.5 ≤	91	0.70 (0.46–1.08)	0.11
	<4.5	91	Reference	
Use of LTOT after NPPV	(+)	170	0.79 (0.32–1.96)	0.62
	(–)	12	Reference	
Ventilator mode	Controlled	106	0.54 (0.35–0.83)	0.01
	Assisted	76	Reference	
Ventilator settings				
IPAP (cmH ₂ O)	Continuous variable	162	0.99 (0.94–1.05)	0.82
EPAP (cmH ₂ O)	Continuous variable	162	0.92 (0.78–1.09)	0.33
Respiratory rate (/min.)	Continuous variable	182	0.96 (0.91–1.01)	0.14
3- to 6-mo PaCO ₂ (mmHg)				0.0006
	<60	79	0.29 (0.16–0.54)	0.0001
	60–70	61	0.47 (0.26–0.87)	0.02
	70<	23	Reference	–

Fig. 1-a. Midgren had reported the same findings concerning PaCO₂ during the pre-NPPV period in post-polio patients.¹⁵ Therefore, even in patients for whom non-invasive ventilation was initiated during the chronic state, the ABG level before NPPV might be inappropriate as a predictive variable. Furthermore, since the elevated PaCO₂ is effectively

corrected within a few months of NPPV, it is unlikely to have any lasting predictive value for latter outcome.

The persistent CO₂ retention in patients with chronic ventilatory failure might reflect an adaptive mechanism that permits a lower level of alveolar ventilation, thus resulting in unloading of the overburdened respiratory

Table 3 Multivariate modality model.

Variable		n	HR (95%CI)	p Value
Ventilator mode	Controlled	106	0.41 (0.25–0.68)	0.0005
	Assisted	76	Reference	
BMI (kg/m ²)	18.6 ≤	83	0.54 (0.32–0.92)	0.02
	<18.6	79	Reference	
3- to 6-mo PaCO ₂ (mmHg)				0.03
	<60	79	0.37 (0.18–0.77)	0.01
	60–70	61	0.44 (0.21–0.89)	0.02
	70<	23	Reference	–
Gender	Female	85	0.59 (0.36–0.97)	0.04
	Male	97	Reference	
Pulmonary lesions	–	14	0.30 (0.09–1.05)	0.06
	+	168	Reference	
Hospitalization rate due to acute respiratory episodes before NPPV	0–1	118	0.81 (0.49–1.34)	0.41
	2 ≤	64	Reference	