

特発性肺線維症の QOL 改善

Health related quality of life in idiopathic pulmonary fibrosis

高橋 弘毅¹、谷口 博之²、近藤 康博²、千葉 弘文¹、
井上 義一³、小倉 高志⁴、喜舎場 朝雄⁵、本間 栄⁶

Hiroki Takahashi¹, Hiroyuki Taniguchi², Yasuhiro Kondoh², Hirofumi Chiba¹,
Yoshikazu Inoue³, Takashi Ogura⁴, Tomoo Kisyaba⁵, Sakae Homma⁶

1 札幌医科大学医学部呼吸器・アレルギー内科学講座

2 公立陶生病院呼吸器・アレルギー疾患内科

3 独立行政法人国立病院機構近畿中央胸部疾患センター

4 神奈川県立循環器呼吸器センター

5 沖縄県立中部病院呼吸器内科

6 東邦大学医学部医学科内科学講座呼吸器内科学分野

1 Sapporo Medical University School of Medicine

2 Tosei General Hospital

3 National Hospital Organization Kinki-Chuo Chest Medical Center

4 Kanagawa Cardiovascular and Respiratory Center

5 Okinawa Chubu Hospital

6 Toho University Omori Medical Center

慢性間質性肺炎、特に特発性肺線維症においては、機能障害、呼吸困難、運動時低酸素血症が特徴である。コクランシステマティックレビューでは、呼吸リハビリテーションは、間質性肺疾患に対して、運動耐容能、症状、QOL の改善に有効と報告された。また、問題となる合併症は報告されていない。呼吸リハビリテーション終了後の効果については情報が不十分である。特発性肺線維症患者の QOL 改善を目指して、1) 全国調査により間質性肺疾患に対する呼吸リハビリテーションの現状を把握し、2) 実現可能な呼吸リハビリテーションプログラムを構築し、3) 多施設研究の実現を目指したい。

Chronic interstitial pneumonia, especially idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is characterised by reduced functional capacity, dyspnea and exercise-induced hypoxia. Cochrane systematic review showed that pulmonary rehabilitation has beneficial effects on exercise capacity, symptoms, and quality of life compared with no pulmonary rehabilitation in patients with interstitial lung disease (ILD), and that no reports described unwelcome effects of pulmonary rehabilitation. Information was insufficient to establish whether ongoing effects were noted once pulmonary rehabilitation had stopped. To improve and maintain QOL in patients with IPF, 1) a nation-wide survey is needed to know the current status of pulmonary rehabilitation for ILD, 2) a realistic PR program should be made, and 3) a multicenter study should be conducted.

A. 研究目的: 特発性肺線維症 (IPF) は、診断からの生存期間中央値が 3-5 年と予後不良の疾患である。この難治性疾患における健康関連 QOL (HRQOL) の維持・改善は臨床上の重要な課題である。本分科会では、呼吸リハビリテーション (呼吸リハ) を、IPF 患者の HRQOL 改善の方策として取り上げ、その意義についての検討を行う。

B. 研究方法: IPF を含む間質性肺炎における呼吸リハの意義について、HRQOL の観点から、自験例の検討結果ならびに文献検索により検討する。なお、St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) は、COPD における疾患特異的な HRQOL の質問票として開発され、その後間質性肺炎へ応用可能と検証された。総スコアが 0 ~ 100 となるように重み付けされており、スコアが低いほど HRQOL が良いと判定される。

C. 研究結果:

1) IPF と HRQOL

IPF は呼吸困難などの症状や運動耐容能の減少がみられることから HRQOL が障害されていると推定されている。例えば、SGRQ では、IPF の患者では COPD 患者と同様に「症状」、「活動度」、「障害度」、と共に総スコアが大きく HRQOL の障害が報告されている。

IPF における SGRQ の規定因子については、自験例の検討では、呼吸困難 (Baseline dyspnea index:BDI)、6 分間歩行距離 (6MWD) などが有意な規定因子であった (1)。

2) IPF における呼吸リハビリテーション

最近、運動療法を主体とした呼吸リハの効果をコントロール群と IPF 群で比較検討した研究 (無作為比較試験) が報告されている。

Holland らは、57 人の間質性肺疾患の患者 (IPF は 34 人) を 8 週間の運動療法群 (n=30) と、毎週の電話サポート群 (n=27) にランダム化して比較した (2)。毎週 2 回の運動療法は、最大速度の 80% の負荷によるサイクル・エルゴメーターと歩行による訓練が 30 分、上肢持久力トレーニングと下肢筋力強化訓練も行われた。プログラム

を完遂した運動療法群の 24 人は、電話サポート群に比べて 9 週の時点で、6 分間歩行距離の差は 35m と改善し (95%CI: 6-64、 $p < 0.05$)、呼吸困難と健康関連 QOL (SGRQ) も改善した。しかし、これらの効果はいずれも 6 ヶ月では消失した。

筆者らは、コントロール群の IPF15 人と呼吸リハを完遂できた IPF 群 13 人を比較検討した (3)。10 週間のプログラムは、ゴムバンドによる上下肢の筋力強化訓練、最大運動負荷の 80% の運動強度あるいはトレッドミルによる最大運動速度の 80% の負荷による運動トレーニングなどにより構成された。10 週後ではベースラインに比べ呼吸リハ群では 6 分間歩行距離が改善したが、コントロール群では変化はなく、両群間の差は 46.3m (95%CI :8.3-84.4、 $p < 0.01$) であった。また、HRQOL (SGRQ) も呼吸リハ群では改善したが、コントロール群では不変のままだった。

これら 2 つの無作為比較試験の結果をもとに、2008 年にコクランレビューが行われ、呼吸リハは、IPF を含む慢性間質性肺炎において、運動耐容能や呼吸困難感の改善に加え、HRQOL を改善することが報告された (4)。さらに、2014 年には 5 つの無作為比較試験の結果をもとにコクランレビューが行われ、同様の結果が報告されている (5)。問題となる合併症は報告されていない。呼吸リハビリテーション終了後の効果については情報が不十分である (5)。

3) IPF における薬物療法と HRQOL

最近、ニンテダニブの IPF における肺機能の抑制効果が第 III 相臨床試験により証明されたが、そのうちの 1 つである INPULSIS-1 では SGRQ 総スコアの 52 週時のベースラインからの変化に差を認めなかった (ニンテダニブ群 4.34 points, プラセボ群 4.39 points; 差, -0.05; 95%CI, -2.50 to 2.40; $p=0.97$) が、もう 1 つの INPULSIS-2 では SGRQ 総スコアの治療 52 週の変化はニンテダニブ群で有意に悪化が少ないことが報告された (ニンテダニブ群 2.80 points, プラセボ群 5.48 points; 差, -2.69; 95%CI, -4.95 to -0.43; $p=0.02$) (6)。なお、統合解析では有意差を認めなかった (差, -1.43; 95%CI, -3.09 to 0.23; $p=0.09$)。したがって

ニンテダニブにより呼吸機能低下は抑制されたが、HRQOL 低下防止効果については明確ではない。

D. 考案：

間質性肺炎に対する呼吸リハは、近年、国際的にも有効との知見が集積されている。2011 年に発表された特発性肺線維症の国際ガイドラインにおいて、呼吸リハは歩行距離の改善や症状あるいは QOL の改善などが報告されていることから、エビデンスレベルは低いものの弱い推奨治療とされている (7)。2012 年に改訂された本邦の呼吸リハビリテーションマニュアルでも、間質性肺炎に対する呼吸リハで、コンディショニング、全身持久力トレーニング、ADL トレーニングの推奨レベルは「++; 適応である」と記載されている (8)。

今回の検討でも、間質性肺炎における呼吸リハは、IPF を含む慢性間質性肺炎において、運動耐容能や呼吸困難感の改善に加え、HRQOL を改善することが確認された。

呼吸リハによる SGRQ 改善の機序としては、SGRQ が呼吸困難 (BDI)、運動耐容能 (6MWD) の改善と相関を認めることから (1)、これらの改善を介している可能性がある。一方、IPF で肺機能低下を防止することが示されたニンテダニブにおける HRQOL に関する検討においては、明確な結論が得られなかった (6)。これらの結果は、HRQOL 改善における薬物療法以外の介入としての呼吸リハの意義を支持すると思われる。

このように間質性肺炎における呼吸リハの有効性が認められているものの、本邦においては必ずしも普及していないという問題がある。また、①いつ導入するか、②どこで行うか (外来が良いのか、入院が良いのか)、③どのような運動強度で行うか (低負荷でも良いのか、高負荷が良いのか)、④評価項目は何が良いか、④評価時期はいつが良いのか、⑤長期効果はあるのか、等々、解決すべき問題点も多い。

次年度の活動としては、上記の検討結果を参考に、現状の問題点、今後の解決すべき問題点の更なる検討と、今後の多施設前向き試験を目指して、

『びまん性肺疾患に関する調査研究』班関連施設でのアンケートを行い、実現可能な呼吸リハの研究計画を立案したい。

E. 結論：

呼吸リハは、IPF を含む慢性間質性肺炎において、運動耐容能や呼吸困難の改善に加え、HRQOL を改善する。次年度の活動としては、『びまん性肺疾患に関する調査研究』班関連施設を中心にアンケート調査を行い、実現可能な呼吸リハの研究計画を立案したい。

参考文献

- 1) Nishiyama O, Taniguchi H, Kondoh Y, et al. Health-related quality of life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. What is the main contributing factor? *Respir Med* 2005;99:408-14.
- 2) Holland AE, Hill CJ, Conron M, et al. Short term improvement in exercise capacity and symptoms following exercise training in interstitial lung disease. *Thorax* 2008;63:549-54.
- 3) Nishiyama O, Kondoh Y, Kimura T, et al. Effects of pulmonary rehabilitation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2008;13:394-9.
- 4) Holland A, Hill C. Physical training for interstitial lung disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Oct 8; (4) :CD006322.
- 5) Dowman L, Hill CJ, Holland AE. Pulmonary rehabilitation for interstitial lung disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Oct 6;10:CD006322.
- 6) Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014;370 (22) :2071-82.
- 7) Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183 (6) :788-824.

- 8) 日本呼吸ケア・リハビリテーション学会、日本呼吸器学会、日本リハビリテーション医学会、日本理療療法士協会：呼吸リハビリテーションマニュアル 運動療法 第2版
2012年11月 p80-85