

COPD 患者の呼吸リハビリテーションにおける酸素療法と非侵襲的陽圧換気の効果

岩永知秋¹⁾²⁾ 金子靖子²⁾ 石松明子²⁾ 古森雅志²⁾ 吉田 誠²⁾

IRYO Vol. 64 No. 4 (251-256) 2010

要旨

COPD（慢性閉塞性肺疾患）はタバコ煙を主とする有害物質を長期に吸入曝露することにより、呼吸機能検査で正常に復すことのない気流閉塞を示す疾患である。COPDは喫煙に起因してlow-grade systemic inflammationをもたらす疾患の一つとして着目されているが、この病態として脂肪組織から産生、放出されるTNF- α を介して種々のサイトカインが産生され、炎症を惹起するものと考えられている。中等症以上のCOPD症例に対して呼吸リハビリテーションを施行することが、内外のCOPDガイドラインで推奨されている。呼吸リハビリテーションは包括的に施行されるべき治療戦略であり、多角的な内容から構成されているが、そのアウトカムを左右する主体は下肢を主とする運動トレーニングである。運動トレーニングは筋線維からIL-6の産生、放出を生じ、これがIL-1 receptor antagonistやIL-10などの抗炎症サイトカインを増加させ、他方TNF- α などのproinflammatory cytokineの産生を抑制する可能性が示唆されている。高度の気流閉塞と軽度の低酸素血症を示す患者では、運動トレーニングの際に酸素補給を行うことにより強度のより高い運動を可能にして運動耐容能、運動時息切れを改善するが、健康関連QOLに関しては一定の効果がなく、また生命予後も改善しない。ヘリウムと酸素の混合気であるヘリオックスは、酸素補給による息切れの軽減に加えて空気中の窒素をヘリウムに置換することにより呼吸抵抗を下げ、運動耐容能を改善する効果が期待される。運動トレーニングに夜間非侵襲的陽圧換気療法：non-invasive positive pressure ventilation (NPPV)を併用すると、運動中の吸気筋疲労の軽減により運動能の改善と息切れの軽減が得られる。運動時の酸素やヘリオックス吸入、在宅でのNPPVが呼吸リハビリテーションのアウトカムとして日常生活活動をいかに改善できるのか、さらに検討を加えていく必要がある。

キーワード 呼吸リハビリテーション, 運動トレーニング, 酸素療法, ヘリオックス, 非侵襲的陽圧換気, 慢性閉塞性肺疾患

国立病院機構福岡病院 1) 院長 2) 呼吸器内科
別刷請求先：岩永知秋 国立病院機構福岡病院 院長 〒811-1394 福岡市南区屋形原4-39-1
(平成21年8月12日受付, 平成22年2月12日受理)

Oxygen Therapy or Non-invasive Positive Pressure Ventilation for Pulmonary Rehabilitation in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Tomoaki Iwanaga¹⁾²⁾, Yasuko Kaneko²⁾, Akiko Ishimatsu²⁾, Masashi Komori²⁾, and Makoto Yoshida²⁾, 1) President, 2) Department of Pulmonary Medicine, NHO Fukuoka Hospital

Key Words: pulmonary rehabilitation, physical training, oxygen therapy, heliox, non-invasive positive pressure ventilation, COPD

COPD とは

COPD（慢性閉塞性肺疾患）は、日本呼吸器学会の「COPD 診断と治療のためのガイドライン」（第3版）によれば、「タバコ煙を主とする有害物質を長期に吸入曝露することで生じた肺の炎症性疾患である。呼吸機能検査で正常に復すことのない気流閉塞を示す。気流閉塞は末梢気道病変と気腫性病変がさまざまな割合で複合的に作用することにより起こり、進行性である。臨床的には徐々に生じる体動時の呼吸困難や慢性の咳、痰を特徴とする。」と定義されている¹⁾。本疾患は喫煙との関係が深く、喫煙を介して肺から放出される TNF- α などのサイトカインが全身に low-grade systemic inflammation をもたらし、心血管疾患などの喫煙関連疾患が二次的に出現することが注目されている。これらの生活習慣病は COPD の側からみれば、併存症として存在することになる。実際、呼吸器疾患を有しない慢性疾患（糖尿病、高血圧、高脂血症、慢性肝炎など）患者に、肺機能検査上 COPD を疑う所見が、NICE 研究²⁾で示された一般人口における COPD の頻度 8.5% の約 2 倍程度存在することが推測され³⁾、診療上の問題点も指摘されている⁴⁾。

COPD の診断

喫煙歴があり、慢性の咳嗽、喀痰、体動時の息切れなどの自覚症状があれば本疾患を疑い、スパイロメトリーを行わなければならない。気管支拡張薬吸入後のスパイロメトリーで 1 秒率が 70% 未満のとき、気管支喘息、気管支拡張症など鑑別を要する疾患を除外した上で、本疾患と診断される。病期分類には予測 1 秒量に対する比率（対標準 1 秒量： $\%FEV_1$ ）を用い、I 期から IV 期までの 4 群に分ける。本疾患の病態は進行性であり、その予後には $\%FEV_1$ だけでなく体動時呼吸困難の程度、運動耐容能、栄養状態などが関与する。

COPD の治療

本疾患の重症度は $\%FEV_1$ により規定されており、上記のごとく 4 段階に分けられる。重症度に応じて治療は段階的に積み増されていく。薬物療法は気管支拡張薬が主体であり吸入薬が推奨されている。軽症では短時間作用型気管支拡張薬の頓用吸入、中等

症から長時間作用型気管支拡張薬の定期吸入（長時間作用型抗コリン薬、長時間作用型 β_2 刺激薬）が開始され、重症以上で増悪を反復する症例に限り吸入ステロイド薬の投与が検討される。禁煙とインフルエンザワクチンの接種はすべての段階を通じて行うことが勧められる。非薬物療法には呼吸リハビリテーション、患者教育、栄養管理、酸素療法、換気補助としての非侵襲的陽圧換気療法（non-invasive positive pressure ventilation：NPPV）、肺容量減少手術などがある。

COPD と呼吸リハビリテーション

呼吸リハビリテーションは中等症以上の COPD 症例に対して施行することがガイドライン上推奨されている。呼吸リハビリテーションは包括的呼吸リハビリテーションの呼称があるように、運動療法、理学療法、栄養指導、服薬指導、酸素療法などの多角的な内容から構成されており、これに従事する医療職も医師、看護師、理学療法士・作業療法士、栄養士、薬剤師など多職種にわたる。その主体は下肢を主体とする運動療法であり、これに症例に応じて上肢の運動療法や呼吸筋トレーニング、また呼吸筋ストレッチなどの理学療法を組み合わせる。われわれは長期下肢筋トレーニングの効果を検討するため、平均年齢 67 歳、 FEV_1 平均 0.84L の COPD 患者を対象とし、主として外来において長期呼吸リハビリテーションを施行した症例を解析した。平均運動強度 20.1 ワット、1 回 15-30 分間、平均 33 カ月にわたり月平均 6.5 回の自転車エルゴメータトレーニングを施行した。その結果、運動耐容能と運動時の呼吸困難感に有意の改善が得られた（図 1）⁵⁾。最近、運動トレーニングが抗炎症効果をもたらす可能性があることが指摘されている。COPD は喫煙に起因して low-grade systemic inflammation をもたらす疾患の一つとして着目されているが、これには脂肪組織から産生、放出される TNF- α を介して種々のサイトカインが産生され、炎症を惹起する機序が考えられている（図 2）⁶⁾。TNF- α は low-grade systemic inflammation であるメタボリック症候群においてインスリン抵抗性をもたらすことが指摘されている。これに対して運動トレーニングは IL-6 の筋線維からの産生、放出を生じ、これが IL-1 receptor antagonist や IL-10 などの抗炎症サイトカインを増加させ、TNF- α などの proinflammatory cytokine の

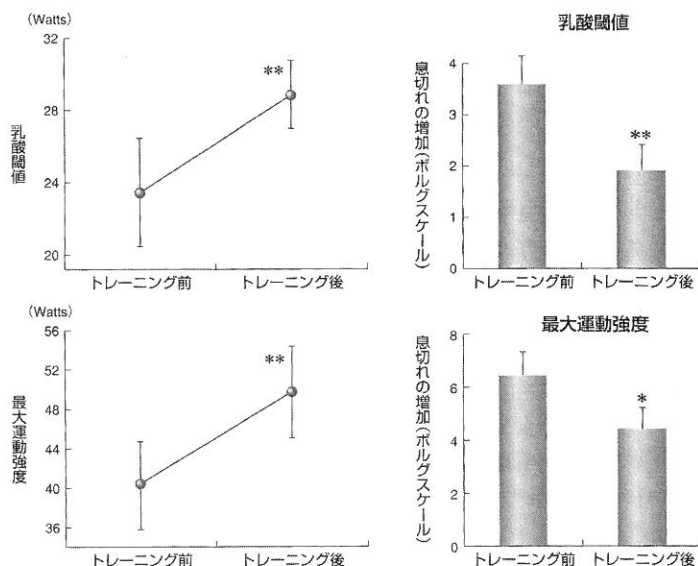


図1 COPD患者における自転車エルゴメータトレーニングの効果
 自転車エルゴメータトレーニング前後の漸増運動負荷試験。図左は乳酸閾値 (LT: Lactate Threshold) の運動強度と症状限界の最大運動強度 (ST: Symptom Limited) を示す。図右はトレーニング前後の乳酸閾値と最大運動強度における、ベースラインからのボルグスケールの増加の大きさを示す⁵⁾。

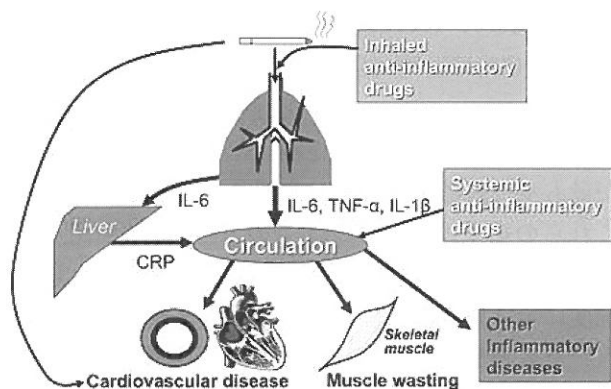


図2 COPD患者の喫煙によるlow-grade systemic inflammationの成立機序⁶⁾

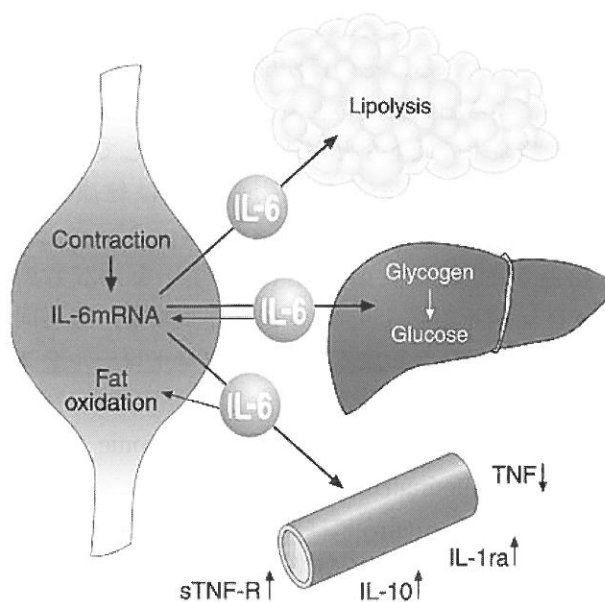


図3 運動による筋線維からのIL-6の産生、放出とそれによる抗炎症効果の機序⁷⁾

産生を抑制するものと推測されている (図3)⁷⁾。

運動トレーニングと酸素、ヘリオックス吸入の効果

高度の気流閉塞と軽度の低酸素血症を示す患者では、予想される運動時の低酸素血症の悪化に対して携帯酸素により酸素補給を行うことが検討されている。運動トレーニングの際に酸素補給を行うことは、より強度の高い運動を可能にすることにより運動ト

レーニングの効果を高める可能性があるからである。しかしながらこれまでのところ運動時の酸素補給が生命予後を改善する報告はない。BradleyらはCOPD患者の運動負荷における携帯酸素の効果に関して、Cochrane Databaseの27個の研究、469例

の、中等症から重症 COPD を解析した⁸⁾。指標として運動耐久能力に関しては距離、時間、歩数、最大運動負荷時の運動耐容能に関しては運動時間、運動効率、secondary outcome として呼吸困難感、酸素飽和度、分時換気量を取り検討した。その結果運動耐久能力、最大運動能力とも改善がみられたが、日常生活活動については運動耐久能力の方が反映される傾向が見られた。運動時の携帯酸素使用が COPD 患者の日常活動に長期的にどれくらいの利益があるのか、低酸素血症のレベル別に明らかにする必要性を説いている。また Snider らは高度の気流閉塞 ($\%FEV_1 < 39\%$) と軽度の低酸素血症 ($PaO_2 > 62\text{mmHg}$, または $SaO_2 > 91\%$) を示す COPD 患者を対象とした16個の研究をメタ解析した⁹⁾。その結果、酸素投与は $FiO_2 0.5$ に至るまで用量依存的に運動耐容能を増強した。この運動耐容能の増強は呼吸機能検査からは予測できなかった。また運動耐容能の増加とともに呼吸困難感、呼吸数、分時換気量には減少がみられ、これは酸素補給にともない大動脈球、頸動脈体の化学受容体を介する換気ドライブが減少するためと考えられた。換気ドライブの減少は呼吸数を減らすことにより動的過膨張を抑制するものと考えられる。そのほか酸素補給により肺動脈の拡張による肺高血圧の軽減、末梢への酸素供給による乳酸産生の低下などが期待されるとしている。

しかし、体動時の携帯酸素の使用は健康関連 QOL に対して一定の効果を示さない。Nonoyama らは長期酸素療法の適応に該当しない27名の COPD 症例を対象として、1週間は酸素、1週間はプラセボ投与から成る2週間のプロトコルを3回施行した¹⁰⁾。これにより5分間歩行距離は412歩から427歩に増加したものの、CRQ:Chronic Respiratory Questionnaire, SGRQ:St. George's Respiratory Questionnaire には変化が認められなかった。

また Sandland らは安静時に軽度の低酸素血症または運動時低酸素血症を示す安定期 COPD 患者を対象に、7週間の呼吸リハビリテーション終了後に8週間の携帯用酸素ボンベまたはプラセボとして空気ボンベ(二重盲検)の使用を割り付けし、その効果をみた¹¹⁾。その結果、両群間で家庭生活における身体活動、家庭外で過ごす時間、および HRQOL には有意差がなかった。ただし、酸素ボンベ群ではボンベ使用が漸増しており、さらに長期の使用が行われれば生活パターンや ADL に変化がもたらされるかもしれないと述べている。

今後の課題として、高度の気流閉塞と軽度の低酸素血症を示す COPD 患者がどのくらいの割合いるのか、また運動時に酸素を吸入することにより運動耐容能が改善する症例がどれくらいの頻度いるのか、またそのことにより日常生活、ADL に意味ある改善が生じるか、などを明らかにしていく必要がある。しかしながら一方では呼気濃縮液中の 8-isoproprane と IL-6 の測定から、短時間の酸素吸入によっても気道の酸化ストレスと気道炎症が増加することが報告されており¹²⁾、酸素吸入の副作用として注意が必要である。

ヘリウムは不活性気体で密度が窒素より小さく、窒素より層流を形成しやすいため呼吸抵抗を下げる作用がある。ヘリウムと酸素の混合気(ヘリオックス)は酸素補給による息切れの軽減に加えて、空気中の窒素をヘリウムに置換することにより呼吸抵抗を下げ、COPD 患者における呼吸を促進する効果が期待される。Laude らは重症 COPD 患者82名(平均年齢69.7歳、平均 $\%FEV_1 42.6\%$)を対象として、運動耐容能に関するヘリオックスの効果を検討した¹³⁾。Heliox28 (72%He+28% O_2)、Heliox21 (79%He+21% O_2)、Oxygen28 (72% N_2 +28% O_2)、Medical Air (79% N_2 +21% O_2) の4者について、endurance shuttle walking test を行い、歩行距離、酸素飽和度、ボルグスケールを測定した結果、Heliox28 が最も歩行距離を増加し、息切れを軽減した。またこれらの結果はベースラインの FEV_1 と逆相関した。Medical Air に比較して Heliox21 と Oxygen28 は同程度に歩行距離の増加、息切れの軽減が得られた。ヘリウムと酸素の混合気は相加的に運動耐容能を増加し、しかも気流閉塞が大きいほどその効果が高いことが示唆された(図4)。

Chiappa らは中等症から重症の COPD 症例(平均 $\%FEV_1 45\%$ 、正常から軽度の低酸素血症)を対象として、normoxic heliox (79%He+21% O_2) 吸入の運動耐容能への効果を検討するため、下肢の deoxygenation を spectroscopy で、また筋線維動員を筋電図で測定した¹⁴⁾。運動負荷量は70-80% peak constant-work とし、normoxic heliox と室内気との間で比較したところ、運動持続時間で運動耐容能の改善が得られた(640秒対371秒、 $p < 0.01$)。この際下肢の酸素摂取速度の増加、還元ヘモグロビン濃度反応の低下、筋線維の動員の低下、下肢疲労スコアの低下が同時にみられた。したがって Heliox は下肢での酸素運搬と利用の増強をもたらすこ

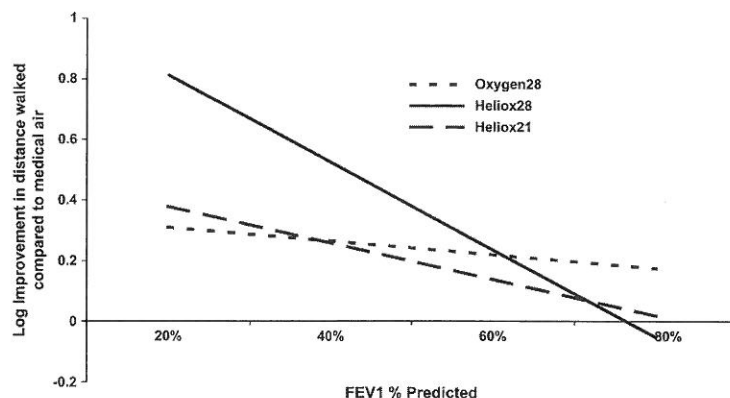


図4 Heliox21, Heliox28, および Oxygen28吸入における歩行距離の改善と%FEV₁の関係³⁾

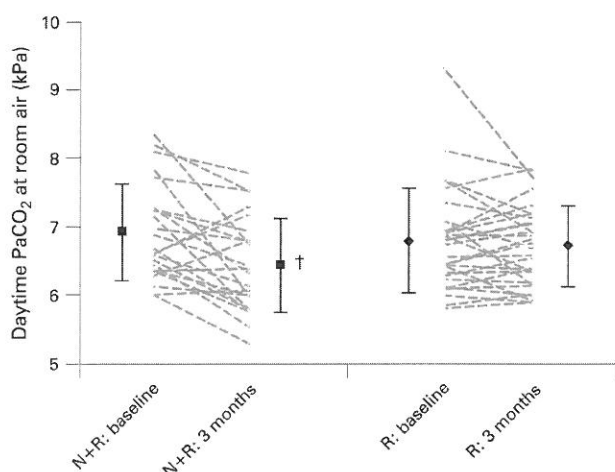


図5 呼吸リハビリテーション3カ月後の日中PaCO₂値：呼吸リハビリテーション単独と呼吸リハビリテーション+夜間NPPVとの比較¹⁸⁾

とが示唆された。

下肢筋トレーニングと夜間NPPVの併用

運動トレーニングにNPPVを併用すると運動能力の改善と息切れの軽減が得られることが知られている¹⁵⁾。これは運動中の吸気筋疲労の軽減を介するものと推測されている¹⁶⁾。

しかし運動トレーニング中にNPPVを行うことは現実的に普及しにくい。そこで在宅でNPPVを併用すれば同様に呼吸仕事量の軽減、息切れの改善、運動耐容能の改善、ひいてはQOLの改善が得られる可能性が注目されている。Garrodらは重症のCOPD45症例(平均FEV₁0.96L, PaO₂65.4Torr)を運動トレーニング単独群と運動トレーニング+在宅NPPV群とに分けて8週間の運動トレーニング

プログラムを実施した¹⁷⁾。在宅NPPVを加えた群はシャトル歩行が169mから269m(単独群は205mから233m, p=0.001)に改善し, CRDQ:Chronic Respiratory Disease Questionnaireは24だけ改善(単独群は11.8だけ改善, p=0.003), 血液ガスの改善(PaO₂で3.7mmHgの改善)が得られた(図5)。これにより運動トレーニングに在宅NPPVを加えることの意義が確認された。

またDuivermanらは, 重症COPD(Ⅲ, Ⅳ期)72症例(年齢40-76歳, PCO₂>45Torr)を対象として12週間の呼吸リハビリテーションプログラムを施行した¹⁸⁾。プログラムは筋力トレーニング, エルゴメータ, 歩行訓練, 吸気筋トレーニング, 教育, 栄養指導から成り, 1回1時間, 週3回のスケジュールで施行されたが, これをリハビリ単独群とリハビリ+夜間NPPV群とで比較検討した。その結果, 夜間NPPV付加群では日中の換気量, PaCO₂(0.3kPa)の改善, 歩行歩数の増加が有意差をもって認められた。CRQには有意の改善は得られなかったがfatigue domainには改善がみられた。また, 呼吸不全スコア, 認知領域に改善がみられた。以上のことから, 呼吸リハビリテーションに夜間NPPVを加えることにより, HRQOL:Health Related Quality of Life, functional status, ガス交換が改善することが示唆された。

おわりに

COPDにおける呼吸リハビリテーションの位置づけは確立されており, 近年の報告では生命的前まで影響を与える可能性も示唆されている。運動時の酸素やヘリオックス吸入, 在宅でのNPPVが呼

吸りハピリテーションのアウトカム, とりわけ日常生活活動をいかに改善できるのか, さらに検討を加えていく必要がある。

[文献]

- 1) 日本呼吸器学会. COPD 診断と治療のためのガイドライン (第3版). 東京: メディカルレビュー社; 2009.
- 2) Fukuchi Y, Nishimura M, Ichinose M et al. COPD in Japan: the Nippon COPD Epidemiology Study. *Respirology* 2004; 9: 458-65.
- 3) 古賀丈晴, 津田徹, 大森久光ほか. 肺機能検査実施の動機が異なる3集団を対象とした潜在的 COPD の疫学調査—人間ドック, プライマリケア, 術前評価での比較—. *呼吸* 2006; 25: 801-6.
- 4) 岩永知秋, 川山智隆, 澤田昌典ほか. COPD 疫学調査後のプライマリケア医診療の追跡調査と診療上の問題点. *呼吸* 2008; 27: 71-7.
- 5) 岩永知秋, 犬塚悟, 高橋直嗣ほか: 長期エルゴメータートレーニングが施行できた肺気腫症例の検討 *日呼吸会誌* 1998; 36: 659-64.
- 6) Barns PJ. Future treatments for chronic obstructive pulmonary disease and its comorbidities. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5: 857-64.
- 7) Petersen AMW, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol* 2005; 98: 1154-62.
- 8) Bradley JM, O'Neill B. Short term ambulatory oxygen for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; 4: CD 004356.
- 9) Snider LS. Enhancement of exercise performance in COPD patients by hyperoxia. *Chest* 2002; 122: 1830-6.
- 10) Nonoyama ML, Brooks D, Guyatt GH et al. Effect of oxygen on health quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease with transient exertional hypoxemia. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 343-9.
- 11) Sandland CJ, Morgan MDL, Singh SJ. Patterns of domestic activity and ambulatory oxygen usage in COPD. *Chest* 2008; 134: 753-60.
- 12) Carpagnano GE, Kharitonov SA, Foschino-Barbara MP, et al. Supplementary oxygen in healthy subjects and those with COPD increases oxidative stress and airway inflammation. *Thorax* 2004; 59: 1016-9.
- 13) Laude AE, Duffy NC, Baveystock C et al. The effect of helium and oxygen on exercise performance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 865-70.
- 14) Chiappa GR, Queiroga F, Meda E et al. Heliox improves oxygen delivery and utilization during dynamic exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 1004-10.
- 15) Keilty SJ, Ponte J, Fleming T et al. Effect of inspiratory pressure support on exercise tolerance and breathlessness in patients with severe stable COPD. *Thorax* 1994; 49: 990-4.
- 16) Olkey MI, Kyroussis D, Mills GH et al. Inspiratory pressure support reduces slowing of inspiratory muscle relaxation rate during exhaustive treadmill walking in severe COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1146-50.
- 17) Garrod R, Mikelsons C, Paul EA et al. Randomized controlled trial of domiciliary noninvasive positive pressure ventilation and physical training in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1335-41.
- 18) Duiverman ML, Wempe JB, Bladder G et al. Nocturnal non-invasive ventilation in addition to rehabilitation in hypercapnic patients with COPD. *Thorax* 2008; 93: 1052-7.