

論文内容要旨

Effect of increasing respiratory rate on airway resistance and reactance in COPD patients

(呼吸回数増加が COPD 患者の気道レジスタンスおよびリアクタンスに及ぼす影響)

Respirology, in press.

主指導教員：河野 修興 教授

(応用生命科学部門 分子内科学)

副指導教員：松本 昌泰 教授

(応用生命科学部門 脳神経内科学)

副指導教員：服部 登 准教授

(応用生命科学部門 分子内科学)

中川 三沙

(医歯薬学総合研究科 展開医科学専攻)

背景：慢性閉塞性肺疾患（Chronic Obstructive Pulmonary Disease: COPD）患者の主症状は労作時の息切れである。肺泡破壊や気道閉塞の影響で COPD 患者では呼気が延長するが、労作時に呼吸数が増加すると吸気を完全に呼出する前に次の吸気が開始されるため、肺内の残気量が増大していく。この状態は動的肺過膨張と呼ばれ、COPD 患者の労作時息切れの最大要因とされる。この動的肺過膨張は呼吸数を増加させた状態でスパイロメトリーを行うことで評価されてきたが、スパイロメトリーは最大限の努力呼吸を患者に強いるため、患者にとっては非常に負担が大きい検査法である。

Impulse Oscillometry system (IOS) は、強制オシレーション法を原理とし、人工的に発生された無数のインパルス状の音響信号（5～35Hz の周波数）を高速フーリエ変換し各周波数における呼吸抵抗（粘性抵抗 R:resistance, 弾性成分 X:reactance）を測定する検査法である。安静呼吸下に短時間で測定でき、さらに中枢気道と末梢気道や吸気と呼気に分けての解析も可能である。5Hz における resistance (R5) は全気道抵抗、20Hz における resistance (R20) は中枢気道成分、R5 と R20 の差 (R5-R20) は末梢気道成分と考えられている。5Hz における reactance (X5) は肺のコンプライアンスの逆数を示し、通常負の値を呈し、負の方向に増大するほど肺のコンプライアンスの低下を意味している。また X5 は呼気時の気流制限の検出にも有用である。reactance が 0 となる周波数は共振周波数 F_{res} と呼ばれ、肺のコンプライアンス低下時や呼気気流制限時に高値となる。安静呼吸時に IOS を用いて COPD 患者の呼吸抵抗を測定すると、R5 や R5-R20 の上昇、X5 の低下、 F_{res} の上昇を認め、特に呼気時にこれらの変化が顕著となることは明らかにされているが、労作時を模倣して呼吸数を増加させた状態で IOS の測定を行った報告はない。そこで本研究では、メトロノームに合わせて呼吸数を増加させ IOS の測定を行うことで COPD 患者において測定値に特徴的な変化が現れるか、さらにその変化が COPD 患者の息切れの症状と関連しているかを検証した。同時に、労作時の息切れの軽減に有効とされる短時間作用型 β_2 刺激剤 (Short Acting β_2 Agonist: SABA) の吸入によってこれらの IOS 測定値がどのように変化するかについても検討を行った。

方法：広島大学病院通院中で症状の安定した COPD 患者 20 名及び非喫煙健常者 (Control) 10 名を対象とした。COPD 患者は気管支拡張剤などの定期薬を継続した状態で検査を行った。実施法は以下の通りである。

- 1) mMRC (modified Medical Research Council) スコアを用い COPD 患者の息切れの程度を評価した。
 - 2) IOS を用いて安静呼吸下で 30 秒間の呼吸抵抗測定を 2 回行い、検査結果に再現性があることを確認した。その後、メトロノームを用い呼吸数を 20→30→40 回/分と増加させ、それぞれの呼吸数下で IOS を用い 30 秒間呼吸抵抗を測定した。
 - 3) スパイログラフィーを施行した。
- COPD 患者のみ以下の手順にて検査を追加した。

4) SABA の吸入。

5) SABA 吸入 25 分後に再度 2)3) を施行した。

結果：まず、呼吸数増加に伴う吸気呼気相両方を含む IOS 測定値の変化を検討したところ、COPD 群においてのみ全気道抵抗 R5 や末梢気道成分 R5-R20、Fres が呼吸数増加に伴って有意に上昇（中枢気道成分 R20 には有意な変化を認めず）し、X5 は負の方向に有意に低下することがわかった。一方、Control 群では呼吸数増加に伴い X5 が有意に正の方向に変化し、COPD 群とは逆の変化を示していた。

次に呼吸数増加に伴う IOS 測定値の変化を吸気相と呼気相に分けて検討したところ、上に示した COPD 群における吸気呼気相両方を含む IOS 測定値の有意な変化は呼気相でより顕著であることが判明した。特に COPD 群における呼気時 X5 は、Control 群とは反対に呼吸数増加に伴って負の方向に大きく変化していくことが特徴的であることもわかった。

この COPD 群の IOS 測定値の呼吸数増加による変化量（呼吸数 30 及び 40 回/分測定値と 20 回/分測定値の差）と息切れの程度を示す mMRC スコアの相関を検討した結果、呼気時 X5 と呼気時 R5-R20 の変化量と mMRC スコアに有意な相関を認めたが、スパイロメトリーや安静時 IOS の測定値と mMRC スコアには相関を認めないことが示された。

最後に COPD 患者における SABA 吸入の IOS 測定値への影響をみたところ、COPD 群に特徴的であると判明した呼吸数増加に伴う呼気時 X5 の変化が有意に減弱することがわかった。

考察：本研究では、労作時における呼吸数増加の状態を模倣することを目的にメトロノームに合わせて呼吸数を増加させ、その状態で IOS 測定を行うことで、呼吸数増加時の IOS 測定値の変化に COPD 群と Control 群において大きな違いがあることを明らかにした。特に、呼気時 X5 の変化は COPD 群において特徴的な変化を示すことが示され、その変化量が COPD 群の息切れの症状と相関し SABA 吸入後に減弱がみられることより、呼気時 X5 の呼吸数増加に伴う変化が動的肺過膨張の程度を反映している可能性が示された。呼吸数を意図的に増加させた上での IOS の測定は、スパイロメトリーや安静時の呼吸回数下での IOS 測定からは評価しえない COPD 患者の状態の把握に有用であることも示された。