7 慢性閉塞性肺疾患の息切れの機序とそれに対するリハビリテーション

Mechanisms of Dyspnea and the Effect of Pulmonary Rehabilitation to Exertional Dyspnea in COPD

東本有司*
Yuji Higashimoto

Key words : 呼吸困難／慢性閉塞性肺疾患／NIRS／脳皮質活動／低酸素血症

要旨

慢性閉塞性肺疾患（COPD）の罹患者は年々増加しており、肺の生活習慣病といわれている。労作時呼吸困難は COPD の主要な症状の 1 つで、このために日常生活に支障をきたすことが多い。COPD における呼吸困難の機序はまだ十分に解明されていないが、低酸素血症以外にも、肺の動的過膨張やうつ・不安症状なども関連していることがわかっている。呼吸困難に対する薬物治療としては気管支拡張薬の吸入薬が第一選択であるが、症状改善が十分でないことが多く、呼吸リハビリテーション、栄養指導、心理的サポート、社会的サポートなどの包括的な介入が必要である。

はじめに

慢性閉塞性肺疾患（chronic obstructive pulmonary disease : COPD）は、主に喫煙により生じた肺の炎症性疾患である。COPD の罹患者は年々増加しており、現在では世界の死因の 4 番目になっていて、2020 年には 3 番目になると予測されている¹⁾。慢性的な咳嗽や喀痰と労作時の呼吸困難が COPD の典型的な症状であるが、特に呼吸困難は日常生活動作を制限し、QOL を障害し、身体活動量も低下させる。身体活動量の低下は COPD の予後に最も影響する因子の 1 つであることがわかっている。COPD における労作時呼吸困難の特徴は、血中酸素濃度の低下と必ずしも相関しないということである。運動時に低酸素血症をきたさない患者でも、高度の呼吸困難を訴えることが多い。

COPD 特有の呼吸困難の発症機序とその対策について解説する。

慢性閉塞性肺疾患における息切れの機序

健常人と COPD 患者では、呼吸困難を表現する言葉が異なる。COPD 患者は呼吸困難を“unsatisfied inspiration（十分に息が吸えない）”、“inspiratory difficulty（息が吸いにくい）”、“shallow（浅い呼吸になる）”などと表現するのが特徴であると報告されている²⁾。

COPD などの慢性呼吸器疾患患者と健常人が感じる呼吸困難感は質的に異なるのかもしれない。呼吸困難感の強さは身体的要因（ガス交換異常など）、精神状態、環境要因、および社会的要因などさまざまな要因に影響を受ける。さらに、デコンディショニングによる筋力低下もこれに影響している³⁾。呼吸困難に関連した COPD の病態は、呼気の気流制限が最も重要な要因である。肺胞破壊

* 近畿大学医学部呼吸器・アレルギー内科
(〒589-0014 大阪府大阪狭山市大野東 377-2)
E-mail : yhigashi@medkindai.ac.jp

(肺気腫)と末梢気道病変(気道線維化と喀痰貯留)が気流制限の原因となっている。肺気腫によって静肺コンプライアンスが増加し、安静時にも機能的残気量が増加する。これを静的肺過膨張(static hyperinflation)という。運動時に換気量確保のため呼吸回数が増加すると、気流制限のあるCOPD患者では十分に呼気を排出する前に吸気を開始せざるを得なくなる。そのため、運動時にはさらに肺の過膨張が顕著となる。これを動的過膨張(dynamic hyperinflation)といい、COPD患者の運動時呼吸困難感の主な原因と考えられている。動的過膨張によって、①吸気筋の圧負荷が増加し、仕事量と酸素消費量が増加する。②吸気筋力が弱くなる。③十分に換気ができなくなる。④高炭酸ガス血症と低酸素血症をきたす。⑤右心系への灌流量が低下することによる心機能の低下⁴⁾が惹起される。以上のような機序で、動的過膨張はCOPDの労作時呼吸困難と運動制限の主な原因となっていると考えられている。

運動時の脳皮質血流と呼吸困難の関連

呼吸困難に関連した脳活動(脳機能局在)をとらえる研究は、これまでさまざまな手法でなされてきた⁵⁾。非侵襲的にヒトの脳活動をとらえるため、positron emission tomography (PET), functional MRI (fMRI), 脳磁計(magnetoencephalography: MEG), 近赤外線分光法(near-infrared spectroscopy: NIRS), 脳波などが利用されてきた。いずれの研究報告も、呼吸困難感を誘導するため呼吸抵抗や炭酸ガス濃度を上げた空気を吸入させるなどの負荷を加えて、健常人での脳活動のパターンを解析している。これらの研究から、大脳辺縁系や傍大脳辺縁系の活動が最も呼吸困難と関連することがわかってきた。特に島と扁桃体が呼吸困難との関連が強いことが報告されている。また、

図1 運動負荷と脳皮質血流測定風景

手前に呼吸ガス分析装置と多チャンネルNIRS(近赤外線分光法)測定装置がある。運動負荷時には呼吸ガス分析、脳皮質血流測定、経皮酸素飽和度測定、血圧測定、呼吸困難感下肢疲労感の記録を経時的に行った。

侵襲性の低いfMRIを使用した研究が多い。fMRIを使用すると脳の深部まで詳細に検出できるが、体動の影響を受けやすく運動中に計測するのは困難である。一方で、NIRSを使用すると運動時の脳皮質活動を計測できる。したがって、労作時呼吸困難と脳活動との関連を検討するためにはNIRSが優れている。われわれは、COPD患者10名と呼吸器疾患の既往がないコントロール患者10名に定常運動負荷(ピークの40%)をかけ、労作時呼吸困難(修正Borg scale)、脳皮質血流、経皮酸素飽和度測定(SpO₂)、血圧、呼吸ガス分析を経時的に測定した⁶⁾(図1)。脳血流は多チャンネルNIRS(ETG-7100, 日立メディコ)を用いて経時的に測定した。NIRSは脳皮質血流を酸素化ヘモグロビン濃度(oxy-Hb)と還元ヘモグロビン濃度(deoxy-Hb)に分けて計測することができる。Oxy-Hb濃度の増加あるいはdeoxy-Hb濃度の低下は脳皮質活動を反映していると考えられている。さらに、多チャンネルNIRSを使用すると広範囲の脳皮質の活動を同時に計測することができる(図2)。COPD患者、コントロール患者ともに呼吸困難感の強度(Borg scale)と前頭前野領域のoxy-Hb濃

度増加が正の相関を示していた (図 3)。つまり、労作時呼吸困難が前頭前野領域の脳皮質活動と関連があることがわかった。さらに、呼気ガス分析、 SpO_2 、血圧などの指標を組み入れた多変量解析の結果でも、前頭前野領域の活動が最も呼吸困難感の強度と関連が強いことがわかった。次に、われわれは運動時に低酸素をきたす COPD 症例と低酸素をきたさない COPD 症例で、脳活動と呼吸困難の関連を検討した⁷⁾。運動時に低酸素血症がない

COPD 症例では、前述のとおり脳皮質の活動と呼吸困難に相関がみられたが、低酸素をきたす症例では deoxy-Hb 濃度の増加との関連が強かった。つまり、低酸素血症をきたす症例では脳皮質の低酸素状態が呼吸困難感と関連があることを示唆している。今後、このようなデバイスを使用することで、呼吸器疾患患者の呼吸困難感の脳機能局在についてさらなる説明が進むものと考えられる。

呼吸リハビリテーションによる呼吸困難の改善効果

COPD の治療の目的は呼吸困難をはじめとした症状を改善することと、病状の進行を遅らせ、急性増悪の頻度を減らすことである¹⁾。COPD の治療には、薬物治療、呼吸リハビリテーション、栄養指導などで包括的に介入することが必要とされている。薬物治療の基本は気管支拡張薬の吸入薬、特に長時間作用型気管支拡張薬であるが、これも呼吸困難の改善と呼吸機能低下の抑制効果を期待して使用されている¹⁾。気管支拡張薬吸入により、気道閉塞や動脈過膨張が改善し、労作時呼吸困難が改善する。しかし、薬物治療によっても完全に呼吸困難が改善しないこともしばしばみられる。特

図 2 脳血流測定用 NIRS (近赤外線分光法) プローブの配置図。MRI 画像から構成された大脳表面上に各測定チャンネルの位置を合成表示することができる。

a : コントロール患者

b : COPD患者

図 3 前頭前野領域の脳皮質活動と呼吸困難強度の相関関係

コントロール患者 (10 名) (a) と COPD 患者 (10 名) (b) いずれにおいても呼吸困難感 (修正 Borg scale) は前頭前野領域の脳皮質活動 (酸素化ヘモグロビン濃度増加) と有意に相関していた。

に重症の COPD では、薬物療法のみでの症状の改善は乏しい。運動訓練により COPD の呼吸困難感が改善することは以前から報告されており、運動訓練、患者教育、心理的サポートを含めた包括的呼吸リハビリテーションが有効である⁸⁾。Gigliotti らは、20 名の COPD 患者に 6 週間の包括的呼吸リハビリテーションを実施した前後で心肺運動負荷テスト（呼気ガス分析）を実施した。運動訓練後、酸素消費量あたりの呼吸困難感（exertional dyspnea/ $\dot{V}O_2$ ）が低下した。つまり、同じ運動負荷をしても呼吸困難感を感じにくくなるということである。運動訓練にあたっては、呼吸法の指導も重要となってくる。口すばめ呼吸は動的過膨張の改善効果があり、呼気に十分時間をかけるように指導する。COPD の呼吸困難は、過去の呼吸困難の記憶や病気の進行に対する不安が誘因になることも多く、しばしばパニックとなることがある。パニック時の対応として呼吸が楽な姿勢をスタッフと一緒にみつめておき、家族に簡単な呼吸介助の方法を習得していただくことも有効なことがある。

おわりに

COPD の呼吸困難のコントロールは、薬物治療と包括的呼吸リハビリテーションを組み合わせた介入が必要とされている。包括的呼吸リハビリテーションには運動訓練、日常生活動作トレーニング、栄養指導、薬剤指導、看護師やソーシャルワーカーによる社会的支援、臨床心理士による心理学的支援などが含まれる。このような包括的介入により日常生活での呼吸困難を軽減させ、QOL と身体活動量も改善させることができる。

文 献

- 1) Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, Anzueto A,

- Barnes PJ, Bourbeau J, Celli BR, Chen R, Decramer M, Fabbri LM, Frith P, Halpin DM, López Varela MV, Nishimura M, Roche N, Rodriguez-Roisin R, Sin DD, Singh D, Stockley R, Vestbo J, Wedzicha JA, Agustí A : Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report. Gold executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2017 ; **195** : 557-582
- 2) O'Donnell DE, Banzett RB, Carrieri-Kohlman V, Casaburi R, Davenport PW, Gandevia SC, Gelb AF, Mahler DA, Webb KA : Pathophysiology of dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease : A roundtable. *Proc Am Thorac Soc* 2007 ; **4** : 145-168
- 3) Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, ZuWallack R, Nici L, Rochester C, Hill K, Holland AE, Lareau SC, Man WD, Pitta F, Sewell L, Raskin J, Bourbeau J, Crouch R, Franssen FM, Casaburi R, Vercoulen JH, Vogiatzis I, Gosselink R, Clini EM, Effing TW, Maltais F, van der Palen J, Troosters T, Janssen DJ, Collins E, Garcia-Aymerich J, Brooks D, Fahy BF, Puhan MA, Hoogendoorn M, Garrod R, Schols AM, Carlin B, Benzo R, Meek P, Morgan M, Rutten-van Mölken MP, Ries AL, Make B, Goldstein RS, Dowson CA, Brozek JL, Donner CF, Wouters EF : ATS/ERS Task Force on Pulmonary Rehabilitation : An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement : key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013 ; **188** : e13-64
- 4) O'Donnell DE, Laveneziana P : The clinical importance of dynamic lung hyperinflation in COPD. *COPD* 2006 ; **3** : 219-232
- 5) 本間生夫 : 呼吸困難感と脳内メカニズム, 呼吸困難からみた呼吸器・循環器疾患, 呼吸と循環 2008 ; **56** : 9-16
- 6) Higashimoto Y, Honda N, Yamagata T, Matsuoka T, Maeda K, Satoh R, Nishiyama O, Sano H, Iwanaga T, Miyara T, Muraki M, Tomita K, Kume H, Miyai I, Tohda Y, Fukuda K : Activation of the prefrontal cortex is associated with exertional dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2011 ; **82** : 492-500
- 7) Higashimoto Y, Honda N, Yamagata T, Sano A, Nishiyama O, Sano H, Iwanaga T, Kume H, Chiba Y, Fukuda K, Tohda Y : Exertional dyspnoea and cortical oxygenation in patients with COPD. *Eur Respir J* 2015 ; **46** : 1615-1624
- 8) Gigliotti F, Coli C, Bianchi R, Romagnoli I, Lanini B, Binazzi B, Scano G : Exercise training improves exertional dyspnea in patients with COPD : Evidence of the role of mechanical factors. *Chest* 2003 ; **123** : 1794-1802