

主論文の要旨

**Predictors of the Need to Initiate Noninvasive Ventilation
in Stable Outpatients with Acute Exacerbation
of Chronic Obstructive Pulmonary Disease**

安定期の慢性閉塞性肺疾患外来患者において
急性増悪時に非侵襲的人工呼吸管理となる予測因子の検討

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
病態内科学講座 呼吸器内科学分野

(指導：長谷川 好規 教授)

多賀 収

【緒言】

非侵襲的人工呼吸療法（以下 NIV）は、慢性閉塞性肺疾患（以下 COPD）急性増悪における挿管人工呼吸管理の必要性やそれに伴う合併症を減少させ、患者の短期的な生存率を改善させることが過去の Randomized controlled trial において示されている。そのため NIV は、重篤な COPD 急性増悪をきたした患者に第 1 選択の治療法として施行されている。COPD 急性増悪の進展に関連する臨床因子として、過去の COPD 急性増悪の既往や高二酸化炭素血症、予測値に対する 1 秒量（以下%FEV1）、BODE index (body mass index、閉塞性障害、呼吸困難、および運動耐容能の 4 つの因子による)、健康状態、低酸素血症、肺高血圧症、などが挙げられている。一方、COPD 急性増悪の際に NIV 導入を要する患者を予測する臨床因子は未だ十分に定義されておらず、その予測因子を定義することは COPD 患者の管理において極めて重要であると考えられる。本研究では、初回の急性増悪入院時に NIV 導入を要した COPD 患者の外来安定期における予測因子を検討した。

【対象及び方法】

1996 年 7 月から 2001 年 10 月の間に、うっ血性心不全や COPD 以外の慢性呼吸器疾患、肺癌、そして胸部レントゲン上あきらかな肺炎を合併した COPD 患者を除外し、入院を要した初回の COPD 急性増悪患者を対象に後ろ向きに調査した。対象となった COPD 患者の安定期（COPD 急性増悪前の 6 ヶ月以内）に採取されたデータを用いて検討を行った。対象となった COPD 患者の安定期（急性増悪前の 6 ヶ月以内）に採取されたデータを用いて検討を行った。これらのデータには患者の年齢、喫煙状況、body mass index、外来安定期における治療内容、血液ガス分析、肺機能検査、そして呼吸困難スコア（修正 Medical Research Council [以下 MRC] scale による）などが含まれていた。COPD 急性増悪に対する NIV 導入基準は以下の 3 つの基準の少なくとも 2 つを満たすものとし、満たした場合には速やかに導入された。1) 呼吸補助筋の使用や奇異呼吸を伴う中等度から高度な呼吸困難感、2) $\text{pH} < 7.35$ かつ $\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$ を伴う急性呼吸不全、3) 頻呼吸 ($> 24 \text{ bpm}$)。なお、入院直後に NIV 導入基準を満たさなかった患者では、24 時間以内に再度導入基準を満たすかどうか評価されていた。

【結果】

対象となった COPD 患者は 140 例であった。外来安定期における COPD 患者 140 例の患者背景を Table 1 に示す。患者の平均年齢は 73.7 歳、男性 118 例 (84.0%)、current もしくは former smoker 137 例 (97.9%)、body mass index 19.7 kg/m^2 、修正 MRC score 2.4、 pH 7.42 (全例が pH 7.35 以上であった)、 PaO_2 71.6 mmHg、 PaCO_2 41.8 mmHg、そして%FEV1 47.9%などであった。急性増悪にて入院した COPD 患者の入院時所見を Table 2 に示す。 PaO_2 66.6 mmHg、 PaCO_2 43.5 mmHg、修正 MRC score 3.7、そして呼吸回数は 25.5 bpm など、外来安定期に比べて悪化し

ていた。入院後に NIV 導入を要した患者は 32 例 (22.9%) 存在したが、挿管人工呼吸管理導入を要した患者は存在しなかった。入院後に全身性副腎皮質ステロイドは NIV 導入を要した 32 例のうち 10 例 (31.3%)、NIV 導入を要さなかった 108 例のうち 39 例 (36.1%) に投与されていた。NIV 導入を要した 32 例と要さなかった 108 例の 2 群に分け外来安定期における COPD 患者の患者背景を比較した結果を Table 3 に示す。NIV 導入を要した群では%FEV1 が有意に低く ($40.8 \pm 19.7\%$ vs $50.1 \pm 19.4\%$, $p=0.02$)、また PaCO₂ が有意に高かった (48.4 ± 9.6 mmHg vs 39.8 ± 6.4 mmHg, $p<0.001$)。NIV 導入を予測する外来安定期の COPD 患者における要因を単変量 Cox 比例ハザード解析にて検討した結果を Table 4 に示す。外来安定期の PaCO₂ (1 mmHg あたりのハザード比 1.14; 95%信頼区間 1.08 - 1.21, $p<0.001$)および%FEV1 (1%あたりのハザード比 1.03; 95%信頼区間 1.01 - 1.05, $p=0.004$)が有意な NIV 導入の予測因子であった。NIV 導入を予測する外来安定期の COPD 患者における要因を多変量ロジスティック回帰分析にて検討した結果を Table 5 に示す。PaCO₂ (1 mmHg あたりのハザード比 1.18; 95%信頼区間 1.12 - 1.26, $p<0.001$)のみが有意な NIV 導入の予測因子であった。

【考察】

本研究では、外来安定期の COPD 患者における PaCO₂ が、初回の急性増悪によって入院し NIV 導入を要した COPD 患者における独立した予測因子であることが多変量ロジスティック回帰分析によって示された。外来安定期の COPD 患者における閉塞性障害の指標である%FEV1 は、PaCO₂ と並んで COPD 急性増悪の進展に関連する重要な臨床因子であると過去の報告で示されており、本研究において%FEV1 は多変量ロジスティック回帰分析では予測因子であることが示されなかったものの単変量 Cox 比例ハザード解析では有意な予測因子であることが示された。これら PaCO₂ および%FEV1 はともに COPD の予後予測因子であると過去の報告で示されているため、本研究においてこの 2 つの因子が NIV 導入の予測因子であったことは過去の報告を裏付けるものであった。しかし、PaCO₂ が COPD の予後予測因子であることを示した過去の報告のほとんどは本研究と異なり NIV 導入を要した重篤な低酸素血症をきたした患者やすでに COPD 急性増悪を経験した患者を対象としており、また、われわれの知る限り外来安定期の COPD 患者における PaCO₂ をモニタリングすることの重要性を示した論文はないため、その点において本研究は有意義であったと考える。なお、early stage にある COPD 患者において%FEV1 は疾患の進展を予測しにくい因子である可能性があるが過去の報告で示されているが、PaCO₂ をモニタリングすることは early stage にある COPD 患者において重要となるかもしれない。本研究の limitation は、1) 単施設における後向き研究であったこと、2) 対象患者数が 140 例であり、PaCO₂ および%FEV1 以外の NIV 導入の予測因子を検出するには患者数が少なすぎるかもしれないこと、3) 健康関連 QOL や運動耐容能、肺高血圧症などの COPD 急性増悪の進展に関連する重要な臨床因子に関する検討が不十分であったこと、また、過去の報告

で重要な予後因子とされている修正 MRC などが多変量ロジスティック回帰分析で NIV 導入の予測因子として残らなかったこと、そして、4) 全身性副腎皮質ステロイドが投与された患者数が過去の報告に比べて少なかったことが本研究結果に何らかの影響を与えている可能性が否定できないこと、などが挙げられる。

【結語】

外来安定期における PaCO₂ は、入院を要する初回の COPD 急性増悪患者における NIV 導入の独立した予測因子であると考えられる。