

学 位 論 文 題 名

慢性閉塞性肺疾患における呼吸の行動調節とそれに及ぼす
内因性オピオイドの影響

学位論文内容の要旨

I 研究目的

近年、呼吸困難の機序と関連して呼吸器疾患における行動調節系の重要性が認識されているが、本調節系の評価方法はいまだ確立されていない。また、内因性オピオイドあるいはオピオイドレセプターは、脳幹などに多く存在することから呼吸調節系に関与することが推察されているものの、行動調節系における意義は不明である。本研究では、慢性閉塞性肺疾患（肺気腫及び慢性気管支炎、以下COPDと略す）患者の呼吸の行動調節系を吸気抵抗感知閾値と換気量感知能力を指標に解析した。さらにそれに及ぼす内因性オピオイドの役割について、拮抗薬である塩酸ナロキソンを用いて検討した。

II 対象および方法

研究1) 吸気抵抗感知閾値および換気量感知能力：対象は当科に入院中の安定期のCOPD患者20名（33歳～76歳）である。呼吸困難の程度はFletcher-Hugh-Jonesの基準（以下H-J）を用い、対象患者を呼吸困難の弱い群（H-J I°、II°）及び強い群（H-J III°、IV°、V°）に分けた。吸気抵抗感知閾値は、安静呼吸時に、J-バルブ吸気側に0.30から6.90cmH₂O/L/sec（気流量0.5 L/sec）の範囲で14段階に可変性の抵抗を4から5呼吸に1回負荷し、試行回数の50%以上感知可能な最小負荷抵抗 ΔR (cmH₂O/L/sec)、その時の口腔内圧 P(cmH₂O)を閾値の指

標とした。 ΔR は Weber の法則が成り立つと考えて、気道抵抗と装置の抵抗の和 (R_o) に対する比 $\Delta R/R_o$ (Weber fraction) として評価した。 $\Delta R/R_o$ および P は対数変換後にはほぼ正規分布するので $\ln \Delta R/R_o$ および $\ln P$ として解析した。換気量感知能力は、炭酸ガスを吸入気に加えることにより生じた換気量増加に基づく息切れの程度を handgrip の握りの距離を定量化し、 $Gf(\%)$ として求めた。被験者は、高炭酸ガス換気応答測定時に handgrip を持つ。空気呼吸時では換気量はほぼ一定で息切れは殆ど感じていず handgrip は握られていない ($Gf0\%$)。被験者が最大に息切れを感じた時の handgrip の握りの距離を $Gf100\%$ とし、その時々で感じた息切れの程度に応じて handgrip の握りの距離を加減してもらった。炭酸ガスを負荷することにより分時換気量 ($\dot{V}_E$)、吸気開始 0.1 秒後の口腔内圧 ($P_{o.1}$) は増加する。呼気終末炭酸ガス分圧 (P_{ETCO_2}) が 50mmHg の時点での Gf および $\dot{V}_E$ 、 $P_{o.1}$ を求めた。 Gf と $\dot{V}_E$ 及び Gf と $P_{o.1}$ との関係は、ほぼ直線性があることより、 $Gf/\dot{V}_E$ 、 $Gf/P_{o.1}$ として評価した。

研究 2) 内因性オピオイド拮抗薬 (ナロキソン) の吸気抵抗感知閾値および換気量感知能力に及ぼす影響：対象は、前述の COPD 患者より無作為に抽出した 16 名である。生理食塩水静注による対照試験と本試験 (ナロキソン静注) とを二重盲検 cross-over 法により 1 週間以内に 2 日にわけ行なった。生理食塩水 10ml を注射後直ちに粘性抵抗感知閾値、高炭酸ガス換気応答および $Gf/\dot{V}_E$ 、 $Gf/P_{o.1}$ を求めた。30 分の安静後、内因性オピオイド拮抗薬であるナロキソン (2mg, 10ml) またはプラシーボ (生理食塩水、10ml) を投与し、再度上記項目について測定した。成績の解析については、二群間の比較は unpaired t test を用い、ナロキソン投与前後の比較は paired t test を用い、危険率が 5 % 以下の場合には有意とした。

Ⅲ 結 果

(1) 吸気抵抗感知閾値および換気量感知能力：呼吸困難の強い群と弱い群で吸気抵抗感知閾値の平均値を比較すると、強い群は有意に高値であった ($\Delta R/R_o$: $0.63 \pm 0.18SD$ VS 0.37 ± 0.18 、 $P < 0.05$ 、 P : $1.03 \pm 0.23cmH_2O$ VS 0.65 ± 0.27 、 $P < 0.05$)。また、換気量の増加によって生じる息切れの程度は、 $Gf/\dot{V}_E$ 平均値には

両群間で有意差はなかったが、 $Gf/P_{0.1}$ 平均値では、呼吸困難の強い群は弱い群に較べて有意に低かった($Gf/P_{0.1} : 3.5 \pm 2.55\%/cmH_2O$ VS 7.74 ± 3.7 , $P < 0.05$)。 (2) 吸気抵抗感知閾値および換気量感知能力におよぼすナロキソンの影響：吸気抵抗感知閾値は、 $\Delta R/R_0$ でみても P でみてもブラシーボ投与後とナロキソン投与後においては有意な変化を示さなかった。しかし、換気量の増加によって生じる息切れの感知能力は、 $Gf/\dot{V}_E$ は有意に増加し (0.76 ± 0.57 VS 1.38 ± 0.62 , $P < 0.01$)、 $Gf/P_{0.1}$ も16名中11名で増え、増加傾向 (4.05 ± 3.01 VS 6.56 ± 4.92 , $0.05 < P < 0.1$) を示した。

IV 考 案

COPD患者の安定期において、呼吸困難の強い群(H-JⅢ° ~Ⅴ°)は弱い群(H-JⅠ° ~Ⅱ°)に較べて吸気抵抗感知閾値は高く、換気量感知能力が低いことが推定された。つまり、慢性の呼吸困難のあるCOPD患者においては、吸気時に粘性抵抗を負荷してもそれを感知する能力は鈍く、また換気量が増加することにより生じる呼吸困難感はあまり強く感じないことを意味している。さらに、ナロキソン投与後は換気量増加に対する感知能力が増加したことより、内因性オピオイドが呼吸困難という自覚症状に関与していることも推定された。本研究は、吸気抵抗感知閾値については過去の報告と一致するが、換気量の増加に対する感知能力をCOPD患者で検討した報告はこれまで見当らない。また、内因性オピオイドの呼吸の行動調節系に対する検討も初めてである。換気量感知能力で肺・胸郭系の **performance** に対する脳の感知能力($Gf/\dot{V}_E$)には両群間に有意差を認めず、呼吸中枢の出力に対する脳の感知能力($Gf/P_{0.1}$)に有意差を認めたことは、呼吸困難を感じる機序として、①呼吸中枢が刺激をうけ末梢受容器を刺激して換気量を増加、再び求心的刺激が呼吸中枢あるいは大脳に達して呼吸困難として感じる、②呼吸中枢が刺激を受け直接脳幹・大脳に達して呼吸困難として感じる、の2つが推定される。吸気抵抗は粘性抵抗負荷により生じた圧変化により感知されると推定されている。ナロキソン投与により吸気抵抗感知閾値には変化がなく、 $Gf/\dot{V}_E$ 、 $Gf/P_{0.1}$ いずれの指標も増加したことは、内因性オピオイドは末梢化学受容器、

機械受容器には関与せず高位中枢に直接働き、呼吸困難感を軽減する機序の一つとして働いていることが推定された。

V 結 語

- (1) 呼吸困難の強いCOPD群は弱い群に較べて吸気抵抗感知閾値は有意に高く、換気量感知能力は有意に低かった。
- (2) ナロキソン前投与により、吸気抵抗感知閾値は有意な変化を示さなかったが、換気量感知能力は有意に増強した。
- (3) 以上の結果はCOPD患者において内因性オピオイドは、換気量感知能力の低下を介して呼吸困難感を軽減していることを示している。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 川 上 義 和

副 査 教 授 剣 物 修

副 査 教 授 小 山 富 康

学 位 論 文 題 名

慢性閉塞性肺疾患における呼吸の行動調節とそれに及ぼす 内因性オピオイドの影響

研究目的

呼吸困難の機序と関連して呼吸器疾患における行動調節系の重要性が認識されている。また、内因性オピオイドあるいはオピオイドレセプターが、脳幹などに多く存在することから呼吸調節系にも関与することが推察されているものの、行動調節系における意義は不明である。本研究では、慢性閉塞性肺疾患（以下COPDと略す）患者の呼吸の行動調節系を吸気抵抗感知閾値と換気量感知能力を指標に解析した。さらにそれに及ぼす内因性オピオイドの役割について、塩酸ナロキソンを用いて検討した。

対象と方法

研究1) 吸気抵抗感知閾値および換気量感知能力：対象は北大第一内科に入院中のCOPD患者20名(33歳～76歳)である。Fletcher-Hugh-Jonesの基準(以下H-J)を用い、対象患者を呼吸困難の弱い群(H-J I°、II°)と強い群(H-J III°、IV°、V°)に大別した。吸気抵抗感知閾値は、感知可能な最小負荷抵抗 ΔR とその時の口腔内圧 P を指標とした。換気量感知能力は、炭酸ガスを吸入気に加えることにより生じた換気量増加にもとづく息切れの程度をhandgripの握りの距離を定量化し $Gf(\%)$ として求めた。呼気終末炭酸ガス分圧が50mmHgの時点での Gf 、分時換気量 $\dot{V}E$ 、吸気運動開始0.1秒後の口腔内圧 $Po.1$ を求め、 $Gf/\dot{V}E$ 、 $Gf/Po.1$ を指標とした。 $Gf/\dot{V}E$ は肺・胸郭系のperformanceに対する感知能力の割合を示し、 $Gf/Po.1$ は呼吸中枢の出力に対する感知能力の割合を示している。

研究2) 吸気抵抗感知閾値および換気量感知能力におよぼすナロキシンの影響：研究1のCOPD患者より無作為に選んだ16名を対象とした。生理食塩水静注による対照試験とナロキソン静注による本試験とを、二重盲検cross-over法により行なった。生理食塩水10mlを注射後、直ちに研究1と同じ指標を同じ方法により求めました。30分の安静後、塩酸ナロキソン2mg、10mlまたはプラシーボである生理食塩水10mlを投与し、再度同じ項目について測定した。

結果

呼吸困難の強い群と弱い群で吸気抵抗感知閾値の平均値を比較すると、強い群は有意に高値であった ($\Delta R/R_o: 0.63 \pm 0.18SD$ VS $0.37 \pm 0.18, P < 0.05, P: 1.03 \pm 0.23 \text{ cmH}_2\text{O}$ VS $0.65 \pm 0.27, P < 0.05$)。また、換気量感知能力は、感知能力と performance の比には有意差は認めなかったが、感知能力と呼吸中枢の出力との比の平均値では、呼吸困難の強い群は弱い群に較べ有意に低値であった ($Gf/Po.1: 3.5 \pm 2.55\%/\text{cmH}_2\text{O}$ VS $7.74 \pm 3.7, P < 0.05$)。

次に、ブラシーボ投与後とナロキソン投与後において吸気抵抗感知閾値は有意な変化を示さなかった。しかし、換気量感知能力は $Gf/\dot{V}_E$ は有意に増加し ($0.76 \pm 0.57\%/\text{L}/\text{min}$ VS $1.38 \pm 0.62, P < 0.01$)、 $Gf/Po.1$ も16名中11名で増え、増加傾向を示した ($0.05 < P < 0.1$)。

考案および結語

COPD患者において、呼吸困難の強い群は弱い群に較べ吸気抵抗感知閾値は有意に高く、換気量感知能力は有意に低かった。さらに、ナロキソン前投与により、吸気抵抗感知閾値は有意な変化を示さなかったが、換気量感知能力は有意に増強した。以上よりCOPD患者において、内因性オピオイドは換気量感知能力の低下を介して呼吸困難感を軽減していることを示していると推察された。

ナロキシソンの投与により吸気抵抗感知閾値には有意差を認めないのに対し、換気量感知能力が有意に増加した理由として、吸気抵抗感知閾値は安静呼吸時に測定される指標で、その閾値には機械受容器の働きが主に関与している。一方、換気量感知能力は換気量が増加しているというストレス負荷時に測定される指標で息切れの程度を比であらわしていることより、大脳の感知能力が大きく関与している。オピオイドレセプターの多くは脳幹に存在していることより、ナロキソンは直接高位中枢に働いていることが推定され感知能力が増加したと思われる。

COPD患者で換気量の増加に対する感知能力を検討した報告はこれまで見当らない。また、内因性オピオイドの呼吸の行動調節系に対する研究も初めてである。よって、本研究は博士（医学）の学位論文として妥当なものと判断される。