

学 位 論 文 題 名

Prognostic value of hypercapnia in patients
with chronic respiratory failure during
long-term oxygen therapy

(長期酸素療法中の慢性呼吸不全患者における
予後因子としての高炭酸ガス血症の意義)

学位論文内容の要旨

研究目的

高炭酸ガス血症は慢性肺疾患患者の予後不良因子として広く信じられている。しかし、長期に酸素吸入療法を施行されている慢性呼吸不全患者における高炭酸ガス血症の予後因子としての意義については一定の見解がない。高い動脈血炭酸ガス分圧(PaCO_2)レベルを許容することは、換気に要するエネルギーを節約することを意味し、その患者にとっては有利に働いていると考えることもできる。そこで、今回、我々は厚生省特定疾患「呼吸不全」調査研究班に登録された長期酸素吸入療法患者を対象に、高炭酸ガス血症の有無が予後に影響するかどうかを検討した。

対象と方法

長期酸素吸入療法(在宅酸素療法)を施行している全国の 1,740 施設に調査用紙を送付し、1985 年7月から 1993 年 6 月までに 32,621 名の長期酸素吸入療法施行患者を登録した。その後、これらの施設に年1回アンケート用紙を送り、患者の予後を調査した。全登録患者から、2大基礎疾患である慢性閉塞性肺疾患(COPD)と肺結核後遺症について、①年齢 40 歳から 80 歳、②安静時室内気呼吸下 $\text{PaO}_2 \leq 60\text{Torr}$ 、③1日の酸素吸入時間 15 時間以上の者を選択し、最終的に COPD 患者 4,552 名、肺結核後遺症患者 3,028 名を研究対象とした。平均観察期間は $2.4 \pm 1.9(\text{SD})$ 年であった。長期酸素療法導入前の安静時室内気呼吸下の動脈血ガス分析に基づいて、 $\text{PaCO}_2 \geq 45\text{Torr}$ を高炭酸ガス血症患者、 $35 \leq \text{PaCO}_2 < 45\text{Torr}$ を正炭酸ガス血症患者と定義し、Kaplan-Meier 法を用いて、両者の予後を比較した。さらに肺結核後遺症患者に関しては、 PaCO_2 の値によって患者を 5 群に層別化し($\text{PaCO}_2 < 35\text{Torr}$ 、 $35 \leq \text{PaCO}_2 < 45$ 、 $45 \leq \text{PaCO}_2 < 55$ 、 $55 \leq \text{PaCO}_2 < 65$ 、 $65 \leq \text{PaCO}_2$)、Cox 回帰分析と比例ハザードモデルにより正炭酸ガス血症群を基準として各々の群のハザード比(危険率)を求めた。また、その他の因子についても予後解析を行った。

結果

1) COPD 患者の予後

COPD 患者 4,552 名中、1,611 名が観察期間中に死亡した。生存率は 1、3、5 年でそれぞれ 88、62、40%であった。死因は呼吸不全が 1,081 名(67.1%)を占めた。正炭酸ガス血症、高炭酸ガス血症の 2 群間の比較では生存率に差はなかった。Cox 回帰分析では、年齢、性別、 PaO_2 、対標準肺活量が独立した予後因子であった。しかし、 PaCO_2 と1秒率は予後因子ではなかった。

2) 肺結核後遺症患者の予後

肺結核後遺症患者 3,028 名中、1,012 名が観察期間中に死亡し、生存率は 1、3、5 年でそれぞれ 87、66、48%であった。死因は呼吸不全が 733 名(72.4%)であった。高炭酸ガス血症患者は正炭酸ガス血症患者に比べ予後良好で($p < 0.0001$)、生存率の差は 1、3、5 年でそれぞれ 3%、10%、12%であった。Cox 回帰分析では性、年齢、 PaO_2 、対標準肺活量、1秒率とともに、 PaCO_2 は独立した予後因子であった。正炭酸ガス血症患者を基準としたハザード比は、他の予後因子の影響を考慮に入れても、 PaCO_2 が高くなるほど低くなっていた(PaCO_2 が高くなるほど予後良好)。

さらに閉塞性換気障害の程度によって、高炭酸ガス血症の予後への影響が異なるかどうかを検討するため、1秒率の値によって結核後遺症患者を 60%以上と未満の 2 群に分けて分析した。1秒率が 60%以上の群では、高炭酸ガス血症を伴う患者は正炭酸ガス血症の患者に比較して予後良好であったが、1秒率が 60%未満の群では、高炭酸ガス血症と正炭酸ガス血症で予後に差を認めなかった。

3) PaCO_2 の経年変化と予後

COPD 患者 466 名と肺結核後遺症患者 313 名については長期酸素療法開始前と 6-18 ヶ月後の血液ガスの変化を予後と比較することが可能であった。COPD においては、 PaCO_2 がこの経過中に 5Torr 以上上昇した患者では PaCO_2 が安定していた患者と比べて生存率が低下していた。しかし、肺結核後遺症においては PaCO_2 上昇の有無で生存率に差を認めなかった。

考案

慢性呼吸不全患者において、長期酸素療法開始時の高炭酸ガス血症の合併は、肺結核後遺症患者においては予後良好を意味するが、COPD 患者においては予後を左右しないことを明らかにした。さらに肺結核後遺症では、高炭酸ガス血症の程度が強いほど予後は良好であったが、閉塞性換気障害をもつ患者では高炭酸ガス血症は予後因子とはなっていなかった。酸素療法開始後の経過中に PaCO_2 が上昇した場合、COPD 患者では予後不良であったが、肺結核後遺症患者においては予後に影響しなかった。これらの結果は、長期酸素療法患者に高炭酸ガス血症を伴っていることは決してその患者の予後不良を意味するものではなく、むしろ、疾患によっては予後に良い影響を与えている可能性を示すものである。

欧米における多施設合同研究によって慢性呼吸不全患者に対する長期酸素療法の有用性が証明されてから、多くの予後因子の解析が行われてきた。代表的な予後因子として、年齢、性別、 PaO_2 、換気障害、ガス交換障害(肺拡散能)、肺高血圧症合併の有無が報告されている。高炭酸ガス血症は一般には慢性呼吸不全患者の予後不良因子と考えられているが、長期酸素療法患者についてみると、結論は出ていなかった。高炭酸ガス血症は低酸素血症や閉塞性障害の程度とも関連しており、分離評価することが困難であったことや、従来の研究の対象患者数では少なかったためである。

Dubois らは長期酸素療法患者のうち死亡率の低かった患者群では PaCO_2 が高かったことを報告した。この中で彼らは、呼吸不全の終末期にみられる高炭酸ガス血症と適応にある高炭酸ガス血症(呼吸中枢が高い PaCO_2 レベルを許容することで換気に要する仕事量を減じる)を分けて考えるべき

と主張している。当然、適応状態にある高炭酸ガス血症では換気の減少のため PaO_2 は低下するが、酸素吸入を行うことで生体に不利な PaO_2 の低下は起こさずにすむことになる。

今回の研究では、閉塞性換気障害を示さない肺結核後遺症患者において、高炭酸ガス血症が予後良好因子として働くことが観察されたが、この結果は、同じく閉塞性換気障害を示さない病態である胸郭変形や肺線維症患者を対象とした Ström らの報告と一致するものである。一方、閉塞性換気障害を示す患者においては、高炭酸ガス血症は疾患自体の重症化とも関連しているために、高炭酸ガス血症の予後への良好な影響が打ち消されているとも考えることができる。

しかし本研究結果の解釈としてはもう一つの側面が考えうる。すなわち、高炭酸ガス血症を呈する肺結核後遺症患者は正炭酸ガス血症患者に比べて、肺実質の障害がより軽度であった可能性がある。つまり、 PaO_2 が同じ値であれば、 PaCO_2 が高いほど肺実質障害の指標とされる肺動静脈酸素分圧格差 (A-aDO_2) は小さくなる。言い換えると、高炭酸ガス血症の患者のほうが正炭酸ガス血症の患者より、肺傷害はより軽度であった可能性を意味している。しかし、肺結核後遺症患者において経過中に PaCO_2 が上昇した患者においても、その予後は不良でなかったことから、一部は「適応による高炭酸ガス血症」のメカニズムも働いていると思われる。

今回の多施設合同調査結果から、臨床的には長期酸素療法患者において、高炭酸ガス血症を合併するからといって直ちに是正することは患者の予後の面からもよいとは言えない。

結語

長期酸素療法中の慢性呼吸不全患者において、高炭酸ガス血症を伴うことは決して予後不良を意味するものではない。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 北 畠 顕
副 査 教 授 加 藤 紘 之
副 査 教 授 川 上 義 和

学 位 論 文 題 名

Prognostic value of hypercapnia in patients with chronic respiratory failure during long-term oxygen therapy

(長期酸素療法中の慢性呼吸不全患者における
予後因子としての高炭酸ガス血症の意義)

高炭酸ガス血症は慢性肺疾患患者の予後不良因子として一般に認められてきたが、今日広く普及した長期酸素療法施行中の患者においては、予後因子としての意義が明らかにされていない。高い PaCO₂ レベルを許容することは、換気に要するエネルギーを節約することを意味し、その患者にとっては有利に働いていると考えることもできる。本研究は、厚生省特定疾患「呼吸不全」調査研究班に登録された長期酸素療法患者のデータから、高炭酸ガス血症の予後因子としての意義を明らかにした。研究対象患者は慢性閉塞性肺疾患患者 4,552 名、肺結核後遺症患者 3,028 名であった。高炭酸ガス血症群 (PaCO₂ ≥ 45Torr)、正炭酸ガス血症群 (35 ≤ PaCO₂ < 45Torr) の予後を Kaplan-Meier 法を用いて比較すると、慢性閉塞性肺疾患において両群間で生存率に差を認めなかったが、肺結核後遺症患者においては、高炭酸ガス血症群は正炭酸ガス血症群に比較して有意に予後良好であった。肺結核後遺症患者において、PaCO₂ の値によって患者を5群に層別化すると (PaCO₂ < 35Torr、35 ≤ PaCO₂ < 45、45 ≤ PaCO₂ < 55、55 ≤ PaCO₂ < 65、65 ≤ PaCO₂)、正炭酸ガス血症患者を基準とした相対死亡率 (Cox 比例ハザードモデルを用いて他の予後因子により補正) は PaCO₂ が高いほど低下していた。肺結核後遺症患者において1秒率60%以上のものでは、高炭酸ガス血症群は正炭酸ガス血症群に比較して予後良好であったが、60%未満のものでは、高炭酸ガス血症群と正炭酸ガス血症群の予後に差を認めなかった。PaCO₂ の経年変化から予後をみると、慢性閉塞性肺疾患患者において酸素療法開始後に PaCO₂ が5 Torr 以上上昇した群は上昇しなかった群に比較して予後不良であったが、肺結核後遺症患者においては両群で生存率に差を認めなかった。これらの結果から高炭酸ガス血症の予後因子としての意義には二面性があり、疾患の重症化に伴う高炭酸ガス血症は予後不良を意味するが、生体が適応状態にある高炭酸ガス血症は予後に有利に働いていることが示唆された。高炭酸ガス血症が予後良好に関与する機序としては、1. 酸素吸入下では、組織低酸素を招くことなく、換気

に要するエネルギーを節約できること、2. 高炭酸ガス血症患者では正炭酸ガス血症患者に比べて、肺実質の障害がより軽度であった可能性があることを指摘した。以上から結論として、長期酸素療法中の慢性呼吸不全患者において、高炭酸ガス血症を伴うことは決して予後不良を意味するものではなく、疾患や病態によってはむしろ予後良好を示していること、臨床的には長期酸素療法患者において、高炭酸ガス血症を合併するからといって直ちに是正することは患者の予後の面からもよいとは言えないことを報告した。本研究は、呼吸不全の病態を解明し、高炭酸ガス血症を伴った呼吸不全患者に対する治療指針を示す上で、貴重なものとして評価される。

審査に当たっては、主査北畠教授より、1. 高炭酸ガス血症において細胞レベルでの酸素利用効率、2. 高炭酸ガス血症、正炭酸ガス血症の患者の肺実質障害の程度が異なることを示すデータがあるか、3. 結果を検証するための動物実験モデルについて質問があった。

副査加藤教授からは高炭酸ガス血症が予後不良因子であるとした研究は長期酸素療法以前のものか、2. 閉塞性換気障害の有無が高炭酸ガス血症の予後への関与を左右すると考えてよいか、3. 換気機能障害や動脈血ガス分析値などをスコアリング化して予後を予測したり、治療方針についての基準を設けることは可能かについて質問があった。

副査川上教授からは1. 高炭酸ガス血症による酸素解離曲線への影響により末梢組織への酸素供給が多くなるのではないか、2. 慢性閉塞性肺疾患、肺結核後遺症において高炭酸ガス血症の予後への影響が異なる理由についての質問があった。申請者はこれらの質問に対しておおむね適切な回答を行った。

審査員一同は本研究を長期酸素療法中の慢性呼吸不全患者における予後因子としての高炭酸ガス血症の意義を解明した研究として高く評価し、博士(医学)の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。