

じん肺症における呼吸困難と治療

五十嵐 毅, 中野 郁夫, 木村 清延, 加地 浩

岩見沢労災病院内科

(平成18年2月28日受付)

要旨: 我が国のじん肺患者数は1991年の28,617名から2001年には13,321名と減少している。しかし、じん肺により療養の必要な患者は同期間に1,103人から982人とあまり減少していない。今後、じん肺に残された問題として、重症のじん肺患者に対する医学的対応は重要な課題である。我々はじん肺患者の主要な症状である呼吸困難をOxygen Cost Diagram (OCD)法を用い評価を行った。その結果OCD値とVC, FEV₁との相関係数はそれぞれ0.34, 0.41の有意な相関を認めた。またOCDに最も寄与する因子はFEV₁であった。以上より、我々はじん肺患者の息切れの治療法として気管支拡張薬の効果について検討してみた。最初に、 β 刺激薬の代表であるサルタノール吸入前後によるFEV₁の改善効果を検討し約11%の改善を認めた。次いで、抗コリン薬であるイプラトロピウムを用い、プラセボをコントロールとした二重盲検法によるFEV₁の改善効果を検討し平均11%の改善を認めた。さらに17名の患者に対して長時間作用型 β 刺激薬(サルメテロール)と長時間作用型抗コリン薬(チオトロピウム)の効果について検討し、2剤の併用で平均22%のFEV₁改善効果を認めた。以上より低肺機能のじん肺患者の息切れの治療に対し、気管支拡張薬は有効であり、特に長時間作用型の気管支拡張薬の組み合わせは相加的作用を示し有用であると考えられた。

(日職災医誌, 54: 156—159, 2006)

—キーワード—

じん肺, 呼吸困難, 気管支拡張薬

はじめに

じん肺患者は産業構造の変化, 労働衛生管理の改善により減少し, じん肺有所見者数は1991年の28,617名から2001年には13,321名と54%減少している¹⁾。しかし離職後に申請する随時申請で決定をみたじん肺有所見者は管理4が多く, 同期間で398名から303名と24%の減少。また合併症を含めた療養の必要なじん肺患者は同期間で1,103人から982人と11%の減少であり, じん肺有所見者の減少に比べその程度は穏やかである。実際当院で観察された管理4の新規じん肺患者数も, この十数年大きな変化は見られない。炭坑の閉山, 作業環境の改善, 行政の健康管理などによりじん肺患者は明らかに減少しているが, 残された問題として療養の必要なじん肺患者に対する対応がますます重要になってくる。じん肺症は職業災害であり, これまで労働衛生, 行政による健康管理,

医学的にはじん肺の病理, 診断などが研究の中心であり, 重症のじん肺患者の呼吸困難, および治療について対処療法が中心であり, あまり検討されてこなかった。

そこで, 今回我々はじん肺の患者の呼吸困難について調査し, さらに呼吸困難を改善する方法として気管支拡張薬に着目し, その効果について検討を行った。

じん肺における呼吸困難

呼吸困難はじん肺患者における最も重要な症状であり, 呼吸困難を適切に評価することは, じん肺症における重症度や, 治療効果を評価する上で重要である。これまで呼吸困難を評価する指標としてはHugh-Jones (HJ)による5段階分類が使われていたが, これらはカテゴリーデーターであること, また評価間のグレードが広すぎるために, 呼吸困難とその他の指標の関係を検討する際には問題となっていた。Oxygen cost diagram (OCD)は長さ100mmの線の上に被検者の呼吸困難に相当する点に印をつけるもので, これに13の日常生活活動度を, おおのこの酸素必要量に応じて組み合わせることで評価

の定量性を改善し、より厳密にしようとしたものである²⁾。我々はこれを呼吸困難の尺度として用い、当院通院中のじん肺患者584名(平均年齢72.0 ± 6.3歳)について検討した。表1には管理区分とOCD, 呼吸機能値の平均を示しているが、日本における健常高齢者(平均年齢76歳)の平均OCDは79.7と報告されている³⁾、従って管理2～管理3までのじん肺患者の呼吸困難は同年齢の健常者と比べ同程度と考えられる。一方管理4では呼吸機能, OCDとも他の管理区分より有意に低下していた。OCDはVC, FEV₁と有意な相関関係を認めた(それぞれr = -0.34, -0.41)。また、管理4のOCDの平均値54はほぼ「平地を普通に歩くことにはかなりの息切れを覚える」に相当し管理4のじん肺患者の息切れの重症度を理解する参考になる。今回検討した年齢, 呼吸機能について重回帰分析を行った結果, OCDに最も寄与する因子はFEV₁(標準回帰係数0.45)であった。従ってじん肺患者の呼吸困難を改善させる方法として, FEV₁の改善がじん肺症の呼吸困難の改善に, 最も有効であると考えられた。そこで, 我々はじん肺症例に対して, いくつかの気管支拡張薬の効果について検討した。

β刺激薬(サルタノール)に対する改善率

以前よりじん肺患者において, 気道過敏性が亢進していることが報告されており⁴⁾、従って気管支拡張薬の効果も期待される。我々は症状が安定している外来通院中

の, じん肺患者30名(平均: 年齢68歳, FVC 2.8L, FEV₁ 1.5L), COPD患者45名(平均: 年齢68歳, FVC 3.3L, FEV₁ 1.6L)について気管支拡張の代表であるサルタノール400μg吸入後30分のFEV₁の改善率を検討した。じん肺患者はFEV₁(mean ± SE)が吸入前1.47 ± 0.09(L)から吸入後1.59 ± 0.08(L), COPDでは吸入前では1.59 ± 0.09(L)から吸入後1.80(L) ± 0.08(L)と変化し, 改善率ではそれぞれ11%, 16%であった。一方各患者のFEV₁と改善率の関係をみると(図1), じん肺, COPDともFEV₁が低下しているほど改善率も大きくなる。この結果は, じん肺症においてもサルタノール吸入にて11%のFEV₁改善効果を示すと同時に, より肺機能の低下の著しいもの(=呼吸困難の強いもの)は, よりいっそう気管支拡張薬の効果が期待できることを示している。

抗コリン薬(イプラトロピウム)に対する改善率

気管支喘息患者においては気管支拡張効果の点ではβ刺激薬が抗コリン薬を上回っている。一方, COPD患者においては抗コリン薬が, ほぼβ刺激薬と同等の気管支拡張効果をもち, 血液ガスに与える影響はほとんどなく, その臨床的有用性は確立されている⁵⁾。じん肺症においては, 抗コリン薬であるイプラトロピウムがアストグラフにおける気道過敏性を減弱させたという報告がある⁶⁾。じん肺症では肺気腫の合併も多く, 抗コリン薬の有効性

表1 じん肺の管理区分とOCD, 呼吸機能

N(人)	管理2 (28)	管理3(イ) (44)	管理3(ロ) (155)	管理4 (357)
OCD	78 ± 24	75 ± 20	72 ± 19	54 ± 15
%VC (%)	101 ± 21	104 ± 18	102 ± 19	89 ± 19
%FEV ₁ (%)	81 ± 21	85 ± 16	82 ± 19	59 ± 15
FEV ₁ (%)	67 ± 13	70 ± 8	68 ± 10	59 ± 15

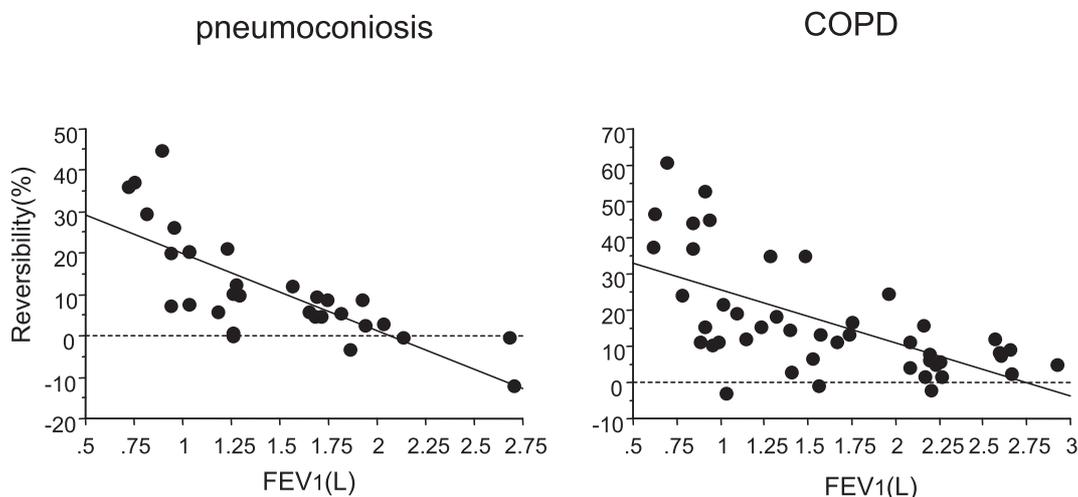


図1 FEV₁とサルタノール後の改善率の関係

が期待される。以上より、我々はじん肺の閉塞性換気障害による抗コリン薬の効果について検討するため、外来通院中の症状の安定している8名のじん肺患者（平均：年齢69.1歳，FVC 2.8L，FEV₁ 1.5L）に対しPlaceboをコントロールとした二重盲検法にて気管支拡張効果を検討した（表2）。その結果，吸入後1時間後のFEV₁の改善率はPlacebo 0.4%に対し，イプラトロピウムでは10.8%と有意に改善した。以上より，じん肺症に伴うFEV₁の低下に対し，抗コリン薬が有用であることが示された。

長時間作用型β刺激薬（サルメテロール）＋長時間作用型抗コリン薬（チオトロピウム）に対する改善率

以上のような検討から，じん肺患者におけるβ刺激薬，抗コリン薬の有効性が期待されるが，近年長時間作用型のβ刺激薬，抗コリン薬が使用可能になり，その有効性が期待されている。2003年のGOLD updatedでは，COPDのStage II以上における治療法として長時間作用型の気管支拡張薬の1つまたはそれ以上の併用を推奨している⁷⁾。じん肺においては，これら長時間作用型の気管支拡張薬の効果についての検討はほとんどなく，今回われわれは外来通院中の症状の安定しているじん肺患者

の中からFEV₁が1.5L以下の患者17名に対して，長時間作用型β刺激薬としてサルメテロール，長時間作用型抗コリン薬としてチオトロピウムを用い，その単剤の効果，併用効果について検討した。17名の管理4のじん肺患者17名をA群10名（平均年齢73歳，FVC 2.64L，FEV₁ 0.96L），B群7名（平均年齢73.5歳，FVC 2.34L，FEV₁ 0.92L）に無作為に分け，A群では呼吸機能を測定した翌日より，サルメテロール1puffを一日2回吸入し5日後に呼吸機能を測定，翌日チオトロピウム吸入を一日1puff追加し同様に5日後に呼吸機能を測定した。B群ではサルメテロールとチオトロピウムを入れ替えてA群同様の方法で呼吸機能を測定した。A群では吸入前のFEV₁は0.99Lがチオトロピウム吸入5日後で1.09L，さらにサルメテロール吸入を加えた5日後には1.18Lまで増加した。これは改善率でみるとチオトロピウムにて12%，サルメテロールでさらに10%で両剤併用にて22%のFEV₁の改善効果を認めたことになる。B群では吸入前のFEV₁は0.92L，サルメテロール吸入5日後で1.02L，チオトロピウム併用5日後に1.13Lまで増加し，A群とほぼ同様の結果であった。A群，B群の合計17名の低肺機能のじん肺患者でみると（図2），吸入前FEV₁は0.95L，1剤目の吸入で1.06L，2剤の併用で1.16Lまで増

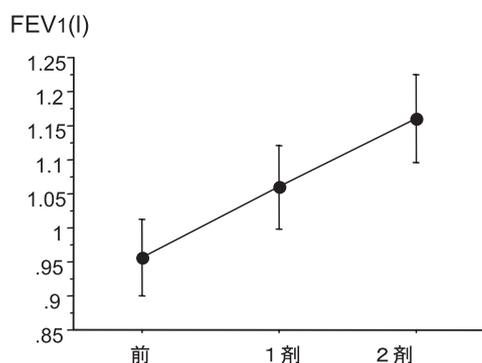
表2 イプラトロピウム吸入後の呼吸機能の変化

		吸入前	30分後	1時間後
FEV ₁ (L)	placebo	1.53 ± 0.22	1.56 ± 0.23 (1.6%)	1.55 ± 0.23 (0.4%)
	ipratropium	1.68 ± 0.24	1.71 ± 0.24 (8.9%)	1.74 ± 0.24 (10.8%)
FVC (L)	placebo	2.77 ± 0.20	2.79 ± 0.20 (0.8%)	2.79 ± 0.21 (0.3%)
	ipratropium	2.83 ± 0.22	2.93 ± 0.19 (4.5%)	2.97 ± 0.18 (6.1%)
V̇ ₂₅ (L/sec)	placebo	0.21 ± 0.04	0.22 ± 0.04 (4.2%)	0.23 ± 0.04 (8.4%)
	ipratropium	0.23 ± 0.04	0.29 ± 0.06 (19%)	0.29 ± 0.06 (18%)
Peakflow (L/sec)	placebo	4.39 ± 0.83	4.57 ± 0.87 (4.5%)	4.60 ± 0.86 (4.9%)
	ipratropium	4.04 ± 0.74	4.68 ± 0.85 (16%)	4.99 ± 0.79 (32%)

() 内は吸入前に対する改善率

(mean ± SE)

FEV₁の変化



Reversibility

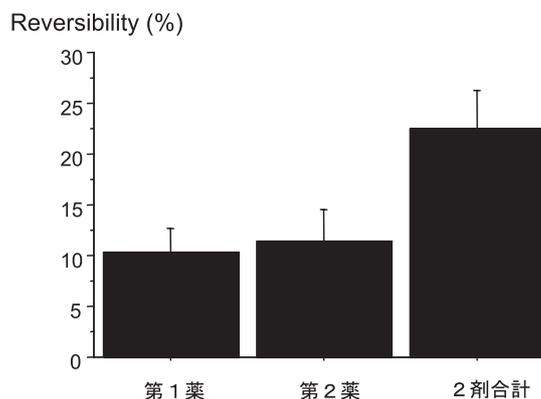


図2 サルメテロールとチオトロピウムの併用効果 (A群+B群, N=17)

加し、長時間作用型気管支拡張薬の併用にて平均22%のFEV₁の改善(実測値平均では210ml)を認め、今回の対象になった低肺機能の多くのじん肺患者において、明らかな呼吸困難の改善をもたらしている。

おわりに

これまでじん肺症は、病理所見ではじん肺結節、胸部X線写では粒状影、大陰影、呼吸機能などが注目され、じん肺症の患者を最も苦しめている呼吸困難、治療法については、あまり検討されてこなかった。じん肺患者数は今後高齢化に伴い減少してゆくと考えられるが、現在も療養の必要なじん肺患者は数多く存在している。このようなじん肺患者に共通の主症状は呼吸困難であり、呼吸困難への対応がより重要である。このような低肺機能のじん肺患者に対し、気管支拡張薬はCOPD患者同様、じん肺患者にも効果を認めた。特に、長時間作用型β刺激薬、抗コリン薬は有効であり、併用にて相加的作用を示し、じん肺患者の呼吸困難改善に中心的役割を果たす可能性がある。今後さらに検討を続ける予定である。

文 献

- 1) 佐々木孝夫, 志田寿夫, 齊藤芳晃: 我が国の塵肺症の動向. 呼吸 22: 727—737, 2003.
- 2) McGavin CR, Artvinli M, Naoe H, McHardy GJR: Dysp-

nea, disability, and distance walked: Comparison of estimates of exercise performance in respiratory disease. *BMJ* 2: 241—243, 1978.

- 3) 山田浩一, 木田厚瑞, 高崎 雄, 他: 健常高齢者の呼吸困難感の評価におけるOxygen Cost Diagramの有用性に関する臨床的研究. *J Nippon Med Sch* 68: 246—252, 2001.
- 4) 小野寺融, 千代谷慶三, 齊藤健一, 他: けい肺症における気道過敏性測定. *日職災医誌* 28: 525—531, 1980.
- 5) 五十嵐毅, 西村正治, 秋山也寸史, 他: 肺気腫患者における吸入性β刺激薬および抗コリン薬の呼吸機能と血液ガスに与える影響. *日胸疾雑誌* 31: 32—36, 1993.
- 6) 小野寺融, 齊藤健一, 三品陸人, 他: けい肺症の気道過敏性, 呼吸抵抗に及ぼすSch 1000の効果. *日職災医誌* 32: 532—536, 1984.
- 7) Global Initiative for Chronic Obstructive Lung disease (update 2003): National Institute of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute. 2003.

(原稿受付 平成18.2.28)

別刷請求先 〒068-0004 北海道岩見沢市四条東16—5
岩見沢労災病院内科
五十嵐 毅

Reprint request:

Takeshi Igarashi
Division of Internal Medicine, Iwamizawa Rosai Hospital,
4jo-east 16-5 Iwamizawa, Hokkaido, 068-0004, Japan

DYSPNEA AND TREATMENT FOR PATIENTS WITH PNEUMOCONIOSIS

Takeshi IGARASHI, Ikuo NAKANO, Kiyonobu KIMURA and Hiroshi KAJI

Division of Internal Medicine, Iwamizawa Rosai Hospital

The number of pneumoconiosis patients in Japan has decreased from 24,530 in 1991 to 13,321 in 2001. But the number of those patients who require medical treatment has not declined much. The countermeasure to severe pneumoconiosis patients is an important issue to be solved in the future. We measured the degree of dyspnea, which is a major symptom of pneumoconiosis, by the Oxygen Cost Diagram (OCD). As a result, OCD ratings showed correlations with VC and FEV₁ (the correlation coefficient between OCD ratings and VC was 0.34 and that between OCD ratings and FEV₁ was 0.41 respectively). The most contributing factor to OCD was FEV₁. Based on these premises, we studied the effect of bronchodilators as a treatment for breathlessness of pneumoconiosis patients. FEV₁ was examined before and after inhalation of a typical beta stimulator salbutamol and it improved by 11%. We also examined FEV₁ using an anticholinergic agent ipratropium in a double blind placebo-controlled trial. It increased by 11%. Furthermore, we administered a long-acting beta stimulator salmeterol and a long-acting anticholinergic agent tiotropium to 17 patients and examined the effects. The combined use of these agents increased FEV₁ by an average 22%. In conclusion, the results of this study show that bronchodilators are effective against breathlessness of pneumoconiosis patients with low lung function, especially combined use of long-acting bronchodilators has an additive effect and is very effective.