

間質性肺疾患の評価と体力

[Evaluation in Interstitial Lung Disease and Exercise Capacity]

染矢富士子* Fujiko Someya

金沢大学医薬保健研究域保健学系

Key words : 間質性肺炎／肺機能／6分間歩行試験／膠原病／運動療法

肺疾患のリハビリテーションの従来の考え方

肺疾患のリハビリテーションといえば、慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease : COPD) における運動療法が QOL や ADL の改善の観点から日本呼吸器学会のガイドラインでエビデンス A として推奨されている。このエビデンスは呼吸筋トレーニングより高く、COPD の安定期に行われる包括的呼吸リハビリテーションの中核として組み込まれている。運動療法の内容としては、運動中の SpO₂ 値 90% 以上を目安に 30 分程度の全身運動 (エアロバイクやトレッドミル) を 2~3 カ月行うように勧められることが多いが、天井効果を考慮して息切れなどの自覚症状のある人が対象となる。その機序は、筋酸化酵素の活性低下に対して急性炎症性反応を起こさない程度の運動により体力の増加をめざすもので、低栄養による酸化ストレスに留意して栄養補給を行いながら筋量を増加させることが想定されている。

一方、間質性肺疾患についての運動療法の効果は、2008 年に Holland ら¹⁾ が最初の randomized controlled trial (RCT) 論文を発表して以来、いくつかの報告がなされているが、まだ一般的に認知されるに至っていない。間質性肺炎という病名で

あるが、主に肺胞隔壁を炎症の場とする疾患の総称であり、特発性間質性肺炎、過敏性肺炎、膠原病に伴う間質性肺疾患など多彩な疾患を含んでいる。さらに、特発性間質性肺炎だけでも特発性肺線維症などの 7 疾患に分類されており、症状、治療法などが異なる (表 1)。内科的治療法についてもそれぞれステロイドや免疫抑制剤に加え、生物学的製剤も日々試されている。当然のことながら、症状の進行は疾患により異なるため、リハビリテーション治療効果の判定も症例が均一となるように揃えないと難しくなる。また、前述した臨床診断名の他に病理組織診断名もあり、さらに膠原病では自己抗体による分類も行われている。このように、

表 1 特発性間質性肺炎の分類

- 1) 特発性肺線維症 (IPF)
 - ・男性に多く、発症は通常 50 歳以降、喫煙者が多い、肺癌の合併が高率
 - ・平均生存期間は 2.5~5 年間 (予後不良)
 - ・抗線維化剤 (ピレスパ®) による治療の試み (有効な治療に乏しい)
- 2) 非特異性間質性肺炎 (NSIP)
 - ・膠原病が明らかとなる「肺先行型」の可能性、慢性~亜急性の経過
- 3) 特発性器質化肺炎 (COP)
 - ・非喫煙者の頻度が高い、ステロイド治療に対する反応が良好で改善する
- 4) 呼吸細気管支炎関連性間質性肺疾患 (RB-ILD)
 - ・喫煙関連肺
- 5) 剥離性間質性肺炎 (DIP)
 - ・喫煙関連肺、禁煙とステロイド治療で改善する
- 6) リンパ球性間質性肺炎 (LIP)
 - ・まれな疾患で女性に多い
- 7) 急性間質性肺炎 (AIP)
 - ・ステロイド、免疫抑制剤で治療

* 金沢大学医薬保健研究域保健学系
(〒920-0942 石川県金沢市小立野 5-11-80)
E-mail : fujiko@mhs.mp.kanazawa-u.ac.jp

表 2 特発性肺線維症の重症度分類判定表

| 新重症度分類 | 安静時動脈血酸素分圧 | 6分間歩行時 SpO ₂ |
|--------|-----------------------|--------------------------------|
| I | 80 Torr 以上 | |
| II | 70 Torr 以上 80 Torr 未満 | 90%未満の場合はIIIにする |
| III | 60 Torr 以上 70 Torr 未満 | 90%未満の場合はIVにする (危険な場合は測定不要) |
| IV | 60 Torr 未満 | 測定不要 |

重症度分類III度以上を特定疾患医療費助成の対象とする。

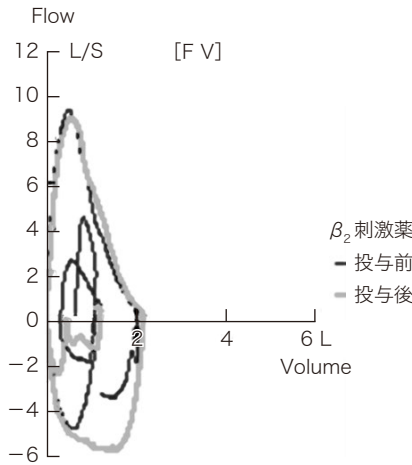


図 1 症例のフローボリューム曲線

間質性肺炎を細分化していくと、多様性に対する対応が必要となるが、研究成果としては特発性肺線維症、全身性強皮症に併発する間質性肺炎などがよく報告されている。

間質性肺炎の合併症として急性増悪があり、初回での死亡率が約 80%ともいわれている。これは COPD の感染症を契機とする急性増悪とは異なり、新たな肺の浸潤影の出現とともに急速な呼吸不全がみられる病態を指す。救命のために酸素療法、ステロイドパルス療法などにより治療されるが、予測が困難で生存期間も短くなり、急死の原因となる。この病態においては、COPD の急性増悪時のような排痰や呼吸法などのリハビリテーションアプローチは利用できない。現時点での間質性肺炎のリハビリテーション治療は、COPD の安定期に行われる運動療法を間質性肺炎でも施行して効果判

定を行っている段階である。

間質性肺炎の評価

さまざまな間質性肺炎がある中で、特発性間質性肺炎の診断基準は整備されており、現在診断として最もよく用いられているのは胸部 CT スキャンによる画像診断である。理学所見（捻髪音、乾性咳嗽、労作時呼吸困難、ばち指）、血清学的検査（KL-6、SP-D、SP-A、LDH）、肺機能（%VC、%DLCO、低酸素血症）も診断基準として挙げられるが、リハビリテーション科がかかわる項目として 6 分間歩行試験がある。特発性間質性肺炎重症度分類判定表（表 2）で、6 分間歩行時の SpO₂ 値 90% が境界となっており、安静時動脈血酸素分圧とともに重要な評価となる。肺機能検査では %VC、%DLCO それぞれ 80% 未満が基準となっている。肺機能検査におけるフローボリューム曲線では強制呼気の気流速の立ち上がりはよいが、すぐに呼気が尽きてしまい急激に曲線が直線状に低下する典型的な形を示す（図 1）。提示した症例は 61 歳男性の間質性肺炎患者で、%VC は 66.9%、%DLCO は 34.4% と著明な低下を認め、画像でも蜂巢肺、すりガラス様変化が広範囲にみられる（図 2）。このような他覚的所見があっても、症例は慢性の咳はあるが、生活上体力の低下は感じておらず、ゴルフをしても息切れはなかった。

間質性肺炎では運動負荷に対して息切れが主症状となることはよく知られているが、この症例のように運動習慣があると筋の fitness が働き、症状の



図2 症例の胸部X線画像とHRCT画像
広範囲な蜂巣肺，すりガラス様変化がみられる。

発現については肺と筋の双方が関連因子となっている可能性があることを示している。つまり，間質性肺炎に対するリハビリテーションで運動療法の余地があることになる。症例報告レベルの観察研究であっても運動負荷により低酸素血症が改善したことが報告されている²⁾。

間質性肺炎の併発症状，問題点

6分間歩行試験で健常人ではSpO₂値の低下は1~2%にとどまるが，間質性肺炎でSpO₂値が4%以上低下する場合，肺活量が80%未満のことが多く，生存率の低下がみられる³⁾。しかも，安静時ではSpO₂が正常であることが多く，診察中に検出しにくい。運動誘発性低酸素血症に影響する因子を検索したところ，DLCOと肺活量がその因子となっており，DLCOが56%以下であると約80%の人が運動誘発性低酸素血症を示した⁴⁾。

他の問題点として，肺高血圧症の併発がある。特発性間質性肺炎，膠原病のいずれにもみられる。特に，膠原病では間質性肺炎の合併よりも肺高血圧症の合併のほうが生存期間が短くなることが示されている⁵⁾。息切れ，易疲労性を症状とし，運動耐容能の低下がみられ，6分間歩行テストは重症度を知るうえで簡便で再現性がある。発症の予測

として，肺活量が50%未満またはDLCOが45%未満という報告がある。スクリーニングとして心エコー検査があり，三尖弁収縮期圧較差40 mmHg以上が参考値となる。ただし，この値はfalse positiveを多く含むため，診断には右心カテーテル検査が必要で平均肺動脈圧25 mmHg以上が基準となっており，30 mmHg以上で予後不良となる。間質性肺疾患における肺高血圧症の原因として，低酸素血症に伴う肺血管攣縮，肺実質障害に伴う細動脈・毛細血管の圧排，閉塞，血管壁のリモデリングなどが考えられており，特に夜間や労作時の低酸素血症が肺高血圧症の発症や進行に関与する可能性がある。このため，なるべく低酸素状態を避ける目的で酸素療法の導入をすることになる。ただし，酸素療法による予後改善効果はまだ明らかにされていない。肺高血圧症の評価の限界は，安静時に施行される点である。運動時に出現する肺高血圧症は，安静時に肺高血圧がみられない初期の段階で出現する。検出方法としては，仰臥位でのエルゴメータ使用中の心エコー検査などがあり，早期発見に有効と思われるが，まだ広く普及するに至っていない。

下記の各項目に対して、あなたの現在の状態を最も適切に表している所に「✓」印を記入してください。各項目に対して、回答は1つのみ選択してください。

例：私は、とても楽しい (0) (✓) (2) (3) (4) (5) 私はとても悲しい

| | | 点数 |
|---|--------------------|-------|
| まったく咳が出ない (0) (1) (2) (3) (4) (5) | いつも咳が出ている | □ |
| まったく痰がつまった感じがしない (0) (1) (2) (3) (4) (5) | いつも痰がつまっている感じがする | □ |
| まったく息苦しくない (0) (1) (2) (3) (4) (5) | 非常に息苦しい | □ |
| 坂や階段を上っても、息切れがしない (0) (1) (2) (3) (4) (5) | 坂や階段を上ると、非常に息切れがする | □ |
| 家での普段の生活が制限されることはない (0) (1) (2) (3) (4) (5) | 家での普段の生活が非常に制限される | □ |
| 肺の状態を気にせずに、外出できる (0) (1) (2) (3) (4) (5) | 肺の状態が気になって、外出できない | □ |
| よく眠れる (0) (1) (2) (3) (4) (5) | 肺の状態が気になって、よく眠れない | □ |
| とても元気が (0) (1) (2) (3) (4) (5) | まったく元気がない | □ |
| 記入後は、先生にお渡しください。 | | 総合点 □ |

図3 The COPD Assessment Test (CAT)

<http://www.catestonline.org/images/pdfs/JapanCATest.pdf> より引用

間質性肺炎の心機能評価 —新しい試み

金沢大学では、非侵襲的インピーダンス法（マナテック社, PhysioFlow[®]）による心機能評価を6分間歩行試験中に施行し、リアルタイムに運動中の心拍出量を計測している。計測方法は頸部および前胸部に6個の表面電極を貼り、200gの計測機器をもたせて歩行させるものであり、患者の身体的負担は一般の6分間歩行試験とほぼ同じである。これまで、膠原病の1つである全身性強皮症患者について評価してきた結果、運動中の1回拍出量の減少は間質性肺炎の有無だけでなく肺高血圧症を有するとより著明になることが示唆された⁶⁾。肺高血圧症の治療薬であるボセンタンなどの投与により体力が向上することはすでに確認されているが、

運動療法が肺高血圧症の体力やQOLに有効かどうかについては、単発的ではあるがRCT研究により実証されつつある⁷⁾。

肺疾患のQOL評価

代表的なQOL評価としてMedical Outcomes Study Short Form 36, The St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ), The Chronic Respiratory Disease Questionnaireなどが使用されている。いずれも日本語版があるが著作権がついており、SGRQでは76項目と検査項目が多い。近年SGRQから発展的にThe COPD Assessment Test (CAT)が作成され⁸⁾、日本語版は2012年に承認された(図3)。インターネットで公開されており、検査時間は約2分である。8項目の質問からなり、自覚症状を0~5の間でチェックさせるが、もしも



図4 供覧症例の胸部X線画像とHRCT画像

X線画像での矢印は気胸を示している。CTで、右気胸の形状がわかる。また、肺の辺縁部のすりガラス様変化もみられる。

2つの数字の間をチェックした場合、大きいほうの数字をスコアとするよう決められている。総合点は0~40の間となり、スコアが高いほど症状が強いことを示す。SGRQとCATのスコアの相関が高いことが証明されているため、日常の診察場面で利用しやすい。

CATは本来COPD患者のQOLを評価するために開発されたものであるが、間質性肺炎でもSGRQとの相関や肺機能との相関が認められたことにより、いくつかの研究が行われてきた。間質性肺炎では8項目の中でも「坂や階段を上ると息切れがする」の項目に初期の段階からよく反応し、COPDに特徴的な「痰のつまる感じ」は少ないことが示された。さらに、生命予後については総合点が20点以下であれば比較的よいが、20点を超えると悪くなり、DLCOの値と同様、予後に対して独立な要因として示された⁹⁾。現時点では運動療法の対象はCOPDに準じて、総合点が10以上あたりからと考えている。実際にリハビリテーション診察室でCATをチェックし、スコアが高値であれば普段の運動習慣を尋ね、必要に応じて散歩レベルでの運動を勧めている。ただし、6分間歩行試験も同時に行い、SpO₂値が90%未満と低値となるようであれば、生活上安全な動作の指導や呼吸器内科

への在宅酸素療法の提案を行っている。

肺疾患では、肺機能そのものの改善が困難であることが多く、そのような状態であってもより快適に生活できるような指導が重要となる。ステロイドなどの加療に加え、リハビリテーション介入によりQOLが向上することは疾患を有する者にとって有用であり、CAT評価は半年程度の間隔をあけて施行するよう想定されている。

症例供覧

71歳女性。6年前全身性強皮症を発症し、5年前より間質性肺疾患の経過観察がされている。1年前に2回の気胸を発症し、保存的に加療された。数日前より息切れがひどくなり入院。入院前は自宅内ADLは自立していたが、ほとんど外出できない状態で、modified Medical Research Council dyspnea scale (mMRC)のグレード4であった。肺活量は1.52 L (46.5%)と低下しており、DLCOは肺機能が低すぎるため測定不能であった。呼吸器内科から退院にあたり酸素の利用、リハビリテーションの指導を目的に紹介された。

画像上、1年前の右気胸がそのままとなっており、全肺野で間質影の増強がみられた(図4)。6分間歩行試験を施行したところ、room airにて265

m, SpO₂は開始時 95%, 終了時 86%で, 終了時の主症状は下肢筋疲労であり息切れの訴えはなかった。そこで, 酸素 1.5 L にて再検査したところ, 開始時 SpO₂ が 98%, 終了時 94%で, やはり下肢筋疲労を訴えたため 3 分で中止した。以上の評価から, room air では息切れがなくても低酸素状態で活動してしまう可能性があるため, 在宅酸素療法として 1.5 L を提案した。これにより低酸素状態は回避でき, 活動量の制限因子は下肢筋疲労となる。そこで, 下肢筋の運動療法指導後退院となった。ただし, 気胸増悪の危険回避のため息切れの起こらない程度の活動量にとどめるように指導した。

おわりに

間質性肺炎の評価は肺機能だけでなく, 合併症を考慮して心機能, 体力などの評価も必要となってくる。しかも, 安静時だけでは検出できない項目もあるため, 運動時の評価を組み合わせ, リハビリテーション治療に利用することになる。運動療法については, 体力について有効とする研究が散見され, 今後エビデンスを積み上げることにより, 運動療法の指導方法がより明確となることが期待される。

文献

- 1) Holland AE, Hill CJ, Conron M, Munro P, McDonald CF : Short term improvement in exercise capacity and symptoms following exercise training in interstitial lung disease. *Thorax* 2008 ; **63** : 549-554
- 2) Mugii N, Someya F, Hasegawa M : Reduced hypoxia risk in a systemic sclerosis patient with interstitial lung disease after long-term pulmonary rehabilitation. *Clin Med Insights Case Rep* 2011 ; **4** : 53-56
- 3) Villalba WO, Sampaio-Barros PD, Pereira MC, Cerqueira EM, Leme CA Jr, Marques-Neto JF, Paschoal IA : Six-minute walk test for the evaluation of pulmonary disease severity in scleroderma patients. *Chest* 2007 ; **131** : 217-222
- 4) Someya F, Mugii N, Hasegawa M, Yahata T, Nakagawa T : Predictors of exercise-induced oxygen desaturation in systemic sclerosis patients with interstitial lung disease. *Respir Care* 2014 ; **59** : 75-80
- 5) Koh ET, Lee P, Gladman DD, Abu-Shakra M : Pulmonary hypertension in systemic sclerosis : an analysis of 17 patients. *Br J Rheumatol* 1996 ; **35** : 989-993
- 6) Someya F, Mugii N, Oohata S : Factors relating to impaired stroke volume during the 6-minute walk test in patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2016 ; **34** (Suppl 100) : S152-S156
- 7) Mereles D, Ehlken N, Kreuzer S, Ghofrani S, Hoeper MM, Halank M, Meyer FJ, Karger G, Buss J, Juenger J, Holzapfel N, Opitz C, Winkler J, Herth FF, Wilkens H, Katus HA, Olschewski H, Grünig E : Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006 ; **114** : 1482-1489
- 8) Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N : Development and final validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J* 2009 ; **34** : 648-654
- 9) Someya F, Nakagawa T, Mugii N : The COPD Assessment Test as a prognostic marker in interstitial lung disease. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med* 2016 ; **10** : 27-31