

氏名	おが賀とおる
学位(専攻分野)	博士(医学)
学位記番号	医博第2432号
学位授与の日付	平成14年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
研究科・専攻	医学研究科内科系専攻
学位論文題目	The effects of oxitropium bromide on exercise performance in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a comparison of three different exercise tests. (安定期慢性閉塞性肺疾患患者における臭化オキシトロピウムの運動能力への効果: 3種類の異なる運動負荷試験の比較)
論文調査委員	(主査) 教授 中尾一和 教授 和田洋巳 教授 三嶋理晃

### 論文内容の要旨

慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease; COPD) 患者の主症状は労作時呼吸困難であり、治療の第1選択薬である吸入抗コリン薬は、気流制限を改善し、症状を軽減する。COPDでは労作時呼吸困難のため日常生活における運動能力が制限をうけるが、抗コリン薬がその運動能力を改善しうるかについては、議論が分かれてきた。その理由として、運動負荷試験の方法や運動能力の指標によって、介入に対する反応性に違いがあることが推定された。そこで吸入抗コリン薬である臭化オキシトロピウムを用いて、運動能力への効果を3種類の異なる運動負荷試験を使用して評価した。

米国胸部学会の定義に基づいた安定期 COPD 患者42人を対象とした。運動負荷試験は、第1および2日に6分間歩行試験を、第3および4日に漸増式自転車エルゴメーターを、第5および6日に自転車エルゴメーターによる耐性試験を、各々臭化オキシトロピウム 400 $\mu$ g または偽薬を無作為割付二重盲検クロスオーバー法にて吸入後60分後に施行した。

6分間歩行試験は6分間で歩行可能な最大距離(6分間歩行距離)を測定した。自転車エルゴメーターは症状が限界に達した時点で終了し、運動中はマスクを着用して呼気ガス分析を行った。自転車耐性試験は、漸増式自転車エルゴメーター(漸増率20W/分)での最大運動負荷量の80%で施行し、耐性時間を測定した。各運動負荷試験中は心拍数、経皮的動脈血酸素飽和度を測定した。呼吸困難は、運動開始前および終了時に Borg スコアを用いて評価した。また各運動負荷試験における薬剤の呼吸困難への影響を、Borg スコアの変化量対運動能力の変化量を呼吸困難比として、評価した。

対象患者のうち試験を終了した38人の結果を解析した。偽薬吸入後との比較において、臭化オキシトロピウム吸入により、自転車耐性試験における耐性時間が最も著明に改善した(改善率19%;  $p < 0.001$ )。6分間歩行距離はわずかだが有意に改善したが(同1%;  $p = 0.048$ )、漸増式自転車エルゴメーターにおける最大酸素摂取量は増加傾向は認められたが統計学的に有意ではなかった(同3%;  $p = 0.11$ )。また運動中の最大 Borg スコアと最大心拍数は、いずれも6分間歩行試験において最も小さかった。呼吸困難比は、臭化オキシトロピウム吸入により、耐性試験で最も有意に低下したが( $p = 0.003$ )、漸増式自転車エルゴメーターでは有意差は認めなかった。

COPD 患者における臭化オキシトロピウムの運動能力に与える効果は、運動負荷試験の方法によって異なり、耐性時間が最も著明に反応する指標であることを証明した。これに対し、これまで臨床試験においてしばしば使用されてきた漸増式自転車エルゴメーターの最大酸素摂取量は臭化オキシトロピウムに対する変化に乏しかった。原因には漸増式試験では耐性試験に比して運動の継続への動機の低下が考えられ、早期に運動を中断しやすい可能性が推察された。また、臭化オキシトロピウムによる運動中の呼吸困難軽減効果は、耐性試験で最も顕著で、運動負荷試験の種類によって臭化オキシトロピウム吸入による呼吸困難への影響が異なる可能性も示唆された。一方6分間歩行試験は、簡便性はあるが、運動中の呼吸困難や心拍数への影響は他の試験より軽度であり、運動負荷試験としては最大運動能力を評価しにくい可能性が考えられた。

結論として、本研究は、安定期 COPD 患者において耐性時間は反応性の優れた運動能力の指標であり、今後臨床試験等

でアウトカムの一つとして使用しうる可能性を示唆する。

### 論文審査の結果の要旨

慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者において吸入抗コリン薬が運動能力を改善するかは議論が分かれてきた。そこで臭化オキシトロピウム<sup>®</sup>の運動能力への効果を、6分間歩行試験、漸増式自転車エルゴメーター、自転車エルゴメーターの最大負荷量の80%における耐性試験の3種類の運動負荷試験により評価し、どの方法が効果の検出に優れるかを無作為割付偽薬対照二重盲検交差法で検討した。

安定期 COPD 患者38人において、臭化オキシトロピウム 400 $\mu$ g 吸入後、耐性試験での耐性時間が最も著明に改善した。6分間歩行距離は僅かだが有意に改善したが、漸増式自転車エルゴメーターの最大酸素摂取量は有意差がなかった。運動中の最大 Borg スコアと最大心拍数は歩行試験で最小であった。臭化オキシトロピウムの呼吸困難への効果は耐性試験で最も著明に認められた。

COPD 患者における臭化オキシトロピウムの運動能力への効果は耐性時間が最も著明に検出でき、これまで頻用されていた最大酸素摂取量は反応に乏しかった。呼吸困難軽減効果も耐性試験で最も顕著であった。6分間歩行試験は呼吸困難や心拍数への影響は軽度で最大運動能力を評価しにくいと考えられた。

本研究は、COPD 患者において自転車エルゴメーター耐性試験が医療介入による運動能力や呼吸困難への効果を評価するのに適した運動負荷試験であることを証明し、今後の臨床研究におけるアウトカムの評価に寄与するところが多い。

したがって本論文は博士（医学）の学位論文として、価値あるものと認める。

なお、本学位申請者は、平成13年12月6日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められた者である。