

第80回総会シンポジウム

IV. 結核後遺症—現時点における総括—

座長 ¹町田 和子 ²前倉 亮治

キーワード：結核後遺症，慢性呼吸不全，呼吸リハビリテーション，長期酸素療法（LTOT），非侵襲陽圧換気療法（NPPV），肺高血圧，睡眠呼吸障害，肺アスペルギルス症，非結核性抗酸菌症（NTM），生活の質，予後

シンポジスト：

1. 慢性呼吸不全—その歴史的成り立ちと病態生理
岩永知秋（国立病院機構福岡東医療センター呼吸器内科）
 2. 慢性呼吸不全対策その1 オーダーメイド呼吸リハビリテーション
平賀 通，北田清悟，前倉亮治（国立病院機構刀根山病院）
 3. 慢性呼吸不全対策その2 非侵襲的人工呼吸を含む換気不全対策
坪井知正（国立病院機構南京都病院呼吸器科）
 4. 肺循環障害と睡眠呼吸障害 病態と治療
巽浩一郎（千葉大学医学部呼吸器内科）
 5. 合併症とその対策
 - (1) 肺真菌症および非結核性抗酸菌症に対する内科的介入
小川賢二（国立病院機構東名古屋病院呼吸器科）
 - (2) 結核後遺症の肺真菌症および非結核性抗酸菌症に対する外科的介入
大内基史（国立病院機構南横浜病院呼吸器外科）
- 特別発言 結核後遺症の今後の展望
三輪太郎（三輪診療所低肺相談室）

結核後遺症とは，結核治療後にこれと関連して種々の合併を生じた状態と定義される。現時点で結核後遺症の総括を要する理由は3つある。(1) 国民全体の生活水準および強力な短期治療の普及により，結核および結核後遺症の疾病としての重要性が低下し，他方では患者層が

高齢化し，結核後遺症が20世紀の遺産としての側面を示していること，(2) 新しい診断および治療法の登場により，生命予後の改善とQOLの向上が実現，期待できること，慢性呼吸不全対策としては，①包括的呼吸リハビリテーションおよび②非侵襲的換気療法があり，一方では肺循環障害と睡眠障害の治療がある。それにもかかわらず(3) 付随する慢性感染症—肺真菌症および非結核性抗酸菌症の治療が困難で種々の内科的，外科的介入が精力的になされていること，である。

「慢性呼吸不全—その歴史的成り立ちと病態生理」については，国立病院機構（NHO）福岡東医療センター呼吸器内科・岩永知秋が担当し，肺結核後遺症の全体的な捉え方とこれによる慢性呼吸不全の病態について，長期酸素療法（LTOT）導入を受けた症例を対象に，外科的治療を受けた群と受けなかった群に分けて報告した。肺結核後遺症による慢性呼吸不全患者の予後は過去10年間で大きく改善され，NHO刀根山病院でもLTOT患者の10年生存率は70%を超えて生命予後を改善する目的はほぼ達したと考えている。その結果として平均年齢は72歳と高齢化し，日常生活に社会からの援助を必要とする症例が増えてきた。しかし，肺結核後遺症患者に対する身体障害者認定等級は，慢性閉塞性肺疾患（Chronic Obstructive Pulmonary Disease: COPD）患者に比較し低く認定されており，また，呼吸器疾患患者の介護保険要介護度も他疾患に比べ低く認定されていることから，これらに対する対策が必要と考えられる。

生命予後を改善する方策に関しては，運動負荷心肺機能検査結果を基礎とした患者個々の病態にあったオー

¹独立行政法人国立病院機構東京病院呼吸器科，²独立行政法人国立病院機構刀根山病院呼吸器科

連絡先：町田和子，独立行政法人国立病院機構東京病院呼吸器科，〒204-8585 東京都清瀬市竹丘3-1-1

(E-mail: sayaka@tokyo.hosp.go.jp)

(Received 11 Aug. 2005)

ダメージ呼吸リハビリテーションを実施しているNHO刀根山病院・平賀通が解説を行った。

さらに、肺結核後遺症における非侵襲的人工呼吸を含む換気不全対応策について、特に急性期導入と長期生存の成績に加え、換気モードの選択についても、NHO京都病院・坪井知正が報告した。本邦の現状として、これら生命予後を改善する対策が隔々まで普及しているわけではなく、今回のシンポジウムを参考にされることを希望する。

次に千葉大学医学部呼吸器内科・巽浩一郎は、肺結核

後遺症における肺循環障害と睡眠呼吸障害について病態生理学的および治療的側面から現段階での総括を行った。NHO東名古屋病院呼吸器科・小川賢二は、肺アスペルギルス症および二次型感染症としての非結核性抗酸菌症 (NTM) について内科的立場から検討を行った。NHO南横浜病院呼吸器外科・大内基史は、肺ア症およびNTMの6年間の外科治療の検討を行った。

在宅酸素療法の保険適応への先鞭をつけた三輪診療所低肺相談室・三輪太郎は、結核後遺症の今後の展望について特別発言を行った。

1. 慢性呼吸不全—その歴史的成り立ちと病態生理

国立病院機構福岡東医療センター呼吸器内科 岩永 知秋

1. 肺結核後遺症による慢性呼吸不全の歴史的成り立ち

肺結核後遺症は、肺結核に罹患し治癒した後に呼吸機能障害やそれに伴う肺循環障害、さらには肺真菌症などの合併症を生じたものであり、これに起因する慢性呼吸不全症例は、肺結核発症後約20～30年で呼吸不全に至るものとされる。現在のrifampicin (RFP), isoniazid (INH) を中心とする3～4剤併用の化学療法を遅滞なく施行すれば、6～12カ月の治療完遂により肺結核病変は後遺症を残すことなくほぼ完治するものと考えられるが、肺結核後遺症に基づく慢性呼吸不全の大部分は、これらの有効な抗結核薬が登場する以前の肺結核治療の歴史にその源を発する。すなわち、1950年前後からstreptomycin (SM) が登場し、次いでpara-amino-salicylic acid (PAS), INHなどの抗結核薬がこれに続いたのち、さらにethambutol (EB), RFPが出現するに至り、結核治療は抗結核薬による化学療法に完全に置き換わるが、それまでは外科的、内科的肺虚脱療法や肺葉切除術が結核治療の主体であった。戦前から昭和20年代にかけて肺結核は日本国内に遍く蔓延し、青壮年の死亡率も高く国民病として怖れられたことから、有効な薬剤が登場する以前においては、肺を虚脱させて病変の沈静化を図ることが重要と考えられ、やむを得ず多数の症例に対してこれらの療法が行われたのである。

①外科治療：胸郭成形術は肋骨切除により肺を虚脱させ、病巣に達する換気や血流を減少させようとするものであり、合成樹脂球充填術は胸膜あるいは骨膜外に合成樹脂球を充填することにより同様の目的を目指すものであった。1950年代になると虚脱療法に代わって肺葉切除術が盛んに行われたが、抗結核薬の登場後は次第に件

数の減少を見た。このような外科手術後の肺結核後遺症は慢性呼吸不全のうち25%程度を占めるとされる。

②内科治療：人工気胸または気腹術は空気または酸素を胸腔ないし腹腔内に注入することにより、それぞれ上葉ないし下葉の空洞を虚脱させようとするものである。いずれも間隔をあけながら反復するため、胸膜の広範な癒着を招来したり、感染を併発すると慢性膿胸の原因を作った。横隔神経捻除術も補助的に施行された。また、結核性胸膜炎の後慢性膿胸を生じたり、広範な肺病変をきたした症例では、強力な抗結核薬が登場した後も広範な癒着性治療により肺結核後遺症となるものもある。

③合併症：肺血管床減少に伴う肺高血圧症、肺性心、気道病変としての気管支拡張症、気道・肺病変としてのCOPD、アスペルギローマを中心とする肺真菌症、胸膜病変として慢性膿胸に合併した悪性リンパ腫、さらには脊椎カリエスによる後側彎症などが挙げられる。

2. 肺結核後遺症による慢性呼吸不全の病態生理

有効な抗結核薬に乏しい時代には、種々の肺虚脱療法などにより結核の活動性病変が治癒しても、肺、胸膜、胸郭などには容量減少、線維性癒着、癒着化などを様々に残した治癒であった。これらは換気障害としては拘束性障害を惹起するが、長期間の喫煙に伴うCOPD、気道感染の反復による気管支拡張症、気管支喘息の合併などにより種々の程度の閉塞性換気障害、あるいはまた睡眠呼吸障害が加わるため、呼吸機能障害も単純な拘束性障害を示すことは少なく複雑な様相を帯びてくる。慢性呼吸不全のタイプとしてはⅡ型呼吸不全(換気不全)をとることが多い。肺循環の面から見ると、肺血管床減少に伴う肺高血圧症、肺性心を惹起し、その頻度は慢性呼吸不全の中にあってCOPDよりも多いとされる。

Table Patient characteristics with or without surgical procedures

| | With surgical procedures (n=126) | Without surgical procedures (n=148) |
|---|----------------------------------|-------------------------------------|
| M:F | 82:44 | 97:51 |
| Age starting LTOT (year-old) | 72.3±6.4 | 71.6±9.1 |
| Age suffered from tuberculosis (year-old) | 28.2±9.7* (n=111) | 45.4±21.5 (n=133) |
| Duration prior to LTOT (years) | 43.0±10.9* | 25.3±20.3 |

*p < 0.05

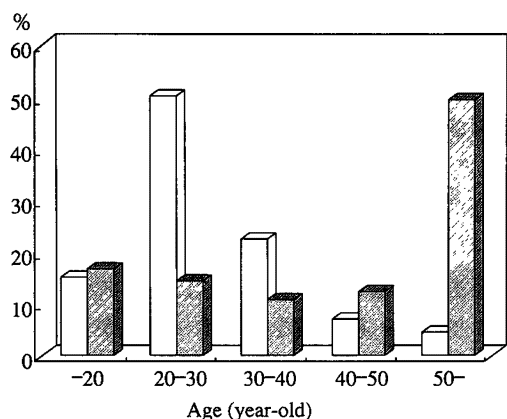


Fig. 1 Age suffered from pulmonary tuberculosis in two groups (open bars; surgical cases, closed bars; non-surgical cases)

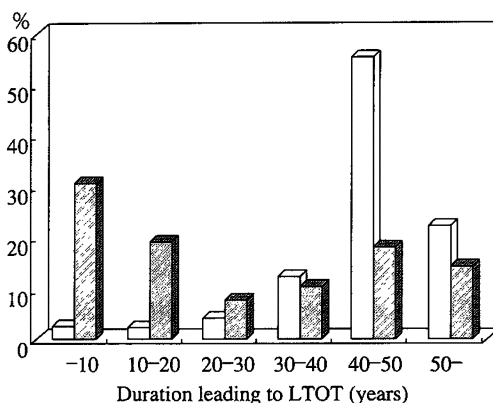


Fig. 2 Durations prior to long-term oxygen therapy in two groups (open bars; surgical cases, closed bars; non-surgical cases)

今回、本疾患の病態生理の一端を明らかにするため、1998年7月から2001年7月まで行われた、国立病院・国立療養所共同臨床研究の呼吸不全研究を紹介する。協力をいただいた施設は国立療養所青野原病院、愛媛病院、大牟田病院、沖縄病院、神奈川病院、川棚病院、近畿中央病院、再春荘病院、山陽病院、晴嵐荘病院、高松病院、田川新生病院、千葉東病院、天竜病院、東京病院、道北病院、国立沼田病院、国立療養所東宇都宮病院、東埼玉病院、東徳島病院、福岡東病院、松江病院、南岡山病院、南福岡病院、南横浜病院、宮崎東病院の各施設であった。新規に在宅で長期酸素療法 (LTOT) が導入された症例を1998年7月から2001年7月までの各年1回、4回分登録してもらった。肺結核後遺症によるLTOT導入症例は計402名 (全LTOT登録症例1760名中22.8%に相当) で、性別は男性271名 (67.4%)、女性131名 (32.6%) であり男性患者が約3分の2を占めた。LTOTの導入年齢は33歳~100歳、全体平均72.2±8.1歳で性差はなく、60歳以上が94.5%を占めた。肺結核罹患年齢は平均37.7±19.4歳であり、肺結核罹患からLTOTを開始するまでの期間は33.1±19.1年であった。BMI (Body Mass Index) は平均18.8±3.4であり、20未満が68.6%を占め呼吸不全出現時に栄養障害が認められる症例が多かつ

た。LTOT導入前後で呼吸機能検査が行われた症例では%肺活量の平均が46.2±15.0%で、80%未満の拘束性換気障害を示す症例が97.4%と圧倒的に多く、60%未満が81.4%、40%未満が41.6%と低値を示す症例が多かった。1秒率に関しては平均68.5±18.8%で、70%未満が52.2%、55%未満が24.3%であり、半数近くが混合性障害を示した。LTOT導入前の血液ガス検査においては安静時PO₂平均が60.4±10.7 Torrであり、60 Torr未満が51.4%、55 Torr未満が27.6%であり、また酸素飽和度は平均89.4±6.4%であった。安静時PCO₂は平均50.5±9.4 Torrであり、45 Torr以上が73.2%、60 Torr以上が12.2%を占めることから、換気量減少を示す症例が多かった。安静時pHは平均7.40±0.04、7.35未満は8.5%であった。LTOTの吸入酸素流量は安静時で平均0.94±0.64 L/min、労作時1.51±0.70 L/minであった。

胸郭成形術、肺葉切除術などの外科治療あり群 (以下、あり群) (n=126、男性82名、女性44名) と外科治療なし群 (以下、なし群) (n=148、男性97名、女性51名) とで比較検討を行った (Table)。LTOT開始年齢の平均はあり群で72.3±6.4歳、なし群で71.6±9.1歳で差はなかった。肺結核罹患年齢の平均はあり群で28.2±9.7歳、なし群45.4±21.5歳であり、有意差をもってあり群が若

い年代で結核に罹患していた。年齢別構成で見ても、あり群は20代に、なし群は50歳以降にピークが認められ、両群間の相違が見られた (Fig. 1)。また、肺結核罹患からLTOT開始までの期間の平均はあり群43.0±10.9年、なし群で25.3±20.3年であり、有意差をもって、あり群が呼吸不全出現までの期間が長かった。ピークはあり群で40～50年間に、なし群で10年以内に見られた (Fig. 2)。LTOT導入前後の呼吸機能検査において%肺活量はあり群43.1±11.8%、なし群49.0±16.2%であり、有意差をもってあり群が低値を示した。1秒率には両群間で

差はなかった。LTOT導入時の安静空気吸入下の血液ガス検査において動脈血二酸化炭素分圧 (PCO₂) はあり群52.5±9.0 Torr、なし群49.8±10.2 Torrであり、有意差をもってあり群が高かった。動脈血酸素分圧 (PO₂)、酸素飽和度 (SO₂)、pHには両群間で差はなかった。BMIに関して両群間で差はなかった。LTOTの安静時吸入酸素流量の比較ではあり群0.77±0.43 L/min、なし群1.00±0.44 L/minであり、有意差をもってあり群の酸素流量が少なかった。

2. 慢性呼吸不全対策その1 オーダーメイド呼吸リハビリテーション

国立病院機構刀根山病院 平賀

通, 北田 清悟, 前倉 亮治

COPDに対する呼吸リハビリテーションの有用性は、これまでに多くの報告があるが、結核後遺症での検討は少ない。しかし近年、結核後遺症でもCOPDと変わらない効果が得られるとの報告もある^{1)~3)}。

刀根山病院では医師、看護師、理学療法士、作業療法士、薬剤師、栄養士などからなる院内の呼吸ケアチームおよび訪問看護ステーションとの連携による呼吸リハビリテーションを行っており、結核後遺症に対しても積極的に取り組んでいる。その内容としては、①患者、家族への教育、指導、②理学療法：リラクゼーション、全身調整運動、呼吸指導、基本的動作訓練、歩行やエルゴメータによる下肢トレーニングを中心とした運動療法、排痰指導など、③作業療法：ADLトレーニングなど応用的動作訓練、④栄養指導、⑤吸入療法などの薬物療法、⑥酸素療法および非侵襲的換気療法、⑦社会的支援などが含まれる。

1. 結核後遺症における運動負荷心肺機能検査成績

結核後遺症をきたす病因は多様であり、病態を個々に評価するには肺機能検査や安静時の動脈血ガスだけでなく運動負荷心肺機能検査が有用である。刀根山病院では、呼吸リハビリテーションの実施前に運動負荷心肺機能検査を施行し、個々の症例ごとに運動制限因子が検討され、酸素吸入の必要性や運動療法時の負荷量などを決定している。結核後遺症患者には高齢者や慢性呼吸不全を合併するものも多く、慢性呼吸不全例では、COPDよりも肺性心の程度が強いことも報告されている⁴⁾。特に運動療法実施前には、安全性を確認したうえで呼吸リハビリプログラムを作成することが必要であり、運動中の心電図モニターを確認したり、過度の負荷をかけないようにSafe Rangeを設定している。このSafe Rangeは後述の予

後規定因子を考慮したものであり、パルスオキシメーターによりSpO₂、脈拍数をモニターしながら運動療法やADL指導を行っている。個々の病態を的確に評価し、個々に適したオーダーメイド呼吸リハビリテーションを施行している。

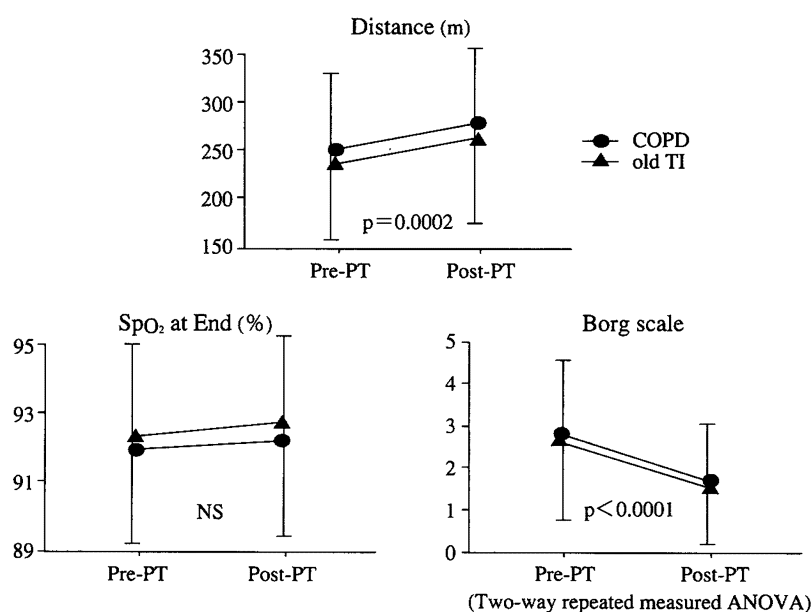
Tableに結核後遺症125例の運動負荷心肺機能検査成績をCOPD 258例と比較して示す。結核後遺症は、結核の既往があり、Hugh-Jones II度以上の呼吸困難感を有し、%VCが80%以下またはFEV₁/FVCが70%以下のものとし、COPDはGOLDの診断基準を満たすものとした。結核後遺症群は67±9 (years) (mean±SD)、VC 1.68±0.48 (L)、%VC 53.5±18.5 (%), FEV₁ 0.97±0.42 (L), FEV₁/FVC 66.9±20.6 (%), PaO₂ 80.6±13.7 (mmHg), PaCO₂ 43.1±7.3 (mmHg)、COPD群は69±8 (years) (mean±SD)、VC 2.80±0.70 (L)、%VC 88.2±18.8 (%), FEV₁ 1.05±0.48 (L), FEV₁/FVC 42.8±11.7 (%), PaO₂ 80.1±12.0 (mmHg), PaCO₂ 38.1±4.9 (mmHg)であり、FEV₁とPaO₂には両群間に有意な差はなかった。結核後遺症群は、COPD群に比し、 $\dot{V}O_2$ peakは有意に低下し、運動耐容能は低下していた。最大運動時の呼吸数 (f) が有意に多く、一回換気量 (V_T)、分時換気量 (\dot{V}_E) が有意に低値であり、換気障害もより強いことを認めた。また、最大運動時のPaCO₂は有意に高値であり、PaO₂-Slope ($\Delta PaO_2/\Delta \dot{V}O_2$) も有意に急峻であり、ガス交換障害もより強いことを認めた。最大運動時O₂-pulseもより低値であり、心血管障害もより強いことが示された⁵⁾。

2. 結核後遺症における予後規定因子の検討

2001年までの非侵襲的換気療法 (NPPV) 療法を導入していない125例で予後規定因子を検討した。運動負荷

Table Results of Cardiopulmonary Exercise Testing

| | TB Sequelae | COPD |
|-------------------------------------|-------------------------|------------|
| $\dot{V}O_2$ peak (ml/min) | 710±320 [†] | 867±335 |
| $\dot{V}O_2$ peak/BW (ml/min/kg) | 14.3±4.9 [†] | 16.4±5.4 |
| Peak $\dot{V}O_2$ peak (%predicted) | 53.9±17.5 [†] | 60.6±19.1 |
| P_{aO_2} peak (mmHg) | 57.5±12.6 [†] | 61.7±12.9 |
| P_{aO_2} - Slope (mmHg/L/min) | -70.1±49.3 [†] | -39.4±34.2 |
| P_{aCO_2} peak (mmHg) | 48.7±9.2 [†] | 42.8±7.1 |
| \dot{V}_E peak (L/min) | 29.0±12.0 [†] | 36.7±13.3 |
| V_T peak (ml) | 777±288 [†] | 1123±375 |
| f peak (/min) | 38.7±8.6 [†] | 33.5±6.8 |
| HR peak (beats/min) | 129±32 | 127±22 |
| O_2 - pulse peak (ml) | 5.6±2.1 | 6.8±2.3 |

[†] p < 0.05**Fig. 1** Changes of Distance, SpO₂, and Borg scale in 6-Min Walking Test (with My Pace)

試験施行日を起点とし、3年生存率は72.9%、5年生存率は58.7%であった。今回の検討には含まれていないが、この生存率は、その後のNPPV導入により大幅に改善されている。比例ハザード法による検討で、 $\dot{V}O_2$ peakの低下、 $\dot{V}_E/\dot{V}O_2$ の増大、急峻な P_{aO_2} -Slopeが予後不良因子であった。また、われわれのこれまでの検討から、運動中早期のNorepinephrineの上昇、肺高血圧も予後不良因子であることを認めている。Norepinephrineは、呼吸困難感をより客観的に表す指標と考えられ、以上のことからわれわれはSafe Rangeの設定を以下のようにしている。① P_{aO_2} が60 mmHgを切る点、②呼吸困難感(Borg scale)が急激に増加する点(動脈血中のNorepinephrine濃度は呼吸困難感と強い相関をもち、Borg scaleとほぼ同じ変曲点をもって急速に増加する)、③右心カテーテル施行時は、平均肺動脈圧が35 mmHgを超える点。呼吸リハビリテーションはこのSafe Range内で施行して

いる。

3. 肺結核後遺症における呼吸理学療法の効果の検討

結核後遺症における呼吸理学療法の効果を明らかにするために、入院の上4週間前述のプログラムを施行した結核後遺症例と運動負荷心肺機能検査における最高酸素摂取量($\dot{V}O_2$ peak)を一致させたCOPD症例との比較検討をした。各々46例の検討で呼吸理学療法により6分間歩行試験における歩行距離は、肺結核後遺症で235±93(m)から259±84(m)に有意に増加し、COPDとの間にその改善に差はなかった(Fig. 1)。歩行終了時のSpO₂には理学療法前後で両群ともに有意な変化はなく、Borg scaleは両群ともに有意な低下を認めた。さらに詳細な検討では、歩行中の $\Delta SpO_2/100$ m、歩行終了時のBorg scaleも有意に改善し、その程度もいずれもCOPDと差がなかった。閉塞性肺機能障害が強く横隔膜呼吸や口す

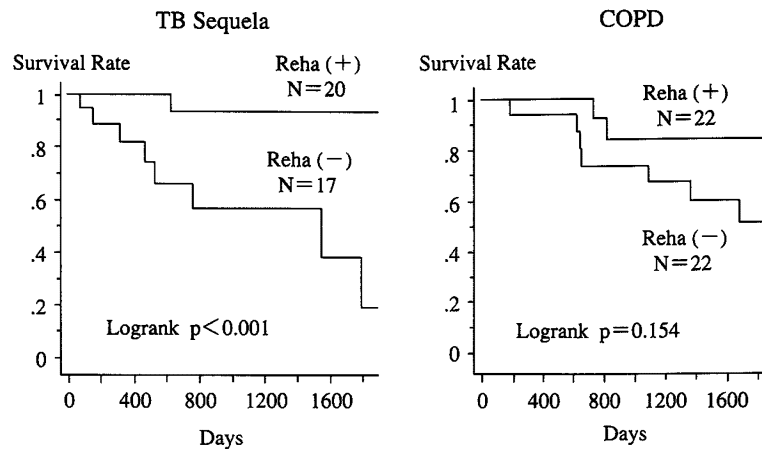


Fig. 2 Survival Rate of Patients with TB Sequelae and COPD ($\text{PaO}_2\text{-Slope} < -50 \text{ mmHg/L/min}$)

ほめ呼吸が有効な COPD に比し、拘束性肺機能障害が高度である結核後遺症では呼吸指導による効果などは現れにくいようにも考えられるが、実際には呼吸理学療法は結核後遺症にも COPD と変わらず、有用であることが示された。

4. 肺結核後遺症における呼吸リハビリテーションの予後に対する効果

運動負荷心肺機能検査における急峻な $\text{PaO}_2\text{-Slope}$ は、結核後遺症のみならず COPD においても重要な予後不良因子である⁶⁾。そこで、 $\text{PaO}_2\text{-Slope}$ が -50 mmHg/L/min より急峻な、予後不良であると予測される結核後遺症および COPD 症例において、呼吸リハビリテーションの予後に対する効果を当院で系統的な呼吸リハビリテーションプログラムを開始する以前の症例と比較した historical control study により検討した (Fig. 2)。結核後遺症において呼吸リハビリテーション実施群 20 例の生存曲線は、呼吸リハビリテーション非実施群 17 例に比し、肺機能検査や安静時 PaO_2 に差がないにもかかわらず Logrank 法により $p < 0.001$ と有意に良好であった。この改善は COPD における呼吸リハビリテーション実施群 22 例、呼吸リハビリテーション非実施群 22 例における効果より大きいことも認めた。進行性の疾患である COPD に比し、あくまでも後遺症である結核後遺症では、どのくらい適切な Care を行うかが予後の改善に大きな影響を与えられられる。オーダーメイド呼吸リハビリテーションは、特に結核後遺症で有用である。

5. 肺結核後遺症における非侵襲的換気療法の効果の検討

非侵襲的換気療法 (NPPV) は拘束性肺機能障害に特に有用であり、結核後遺症例は良い適用となる⁷⁾。近年、

運動療法に非侵襲的陽圧換気療法 (NPPV) の併用効果が報告されている⁸⁾。重症例で運動療法中に併用すると、運動中の呼吸困難感を軽減させ、運動耐容能を増加させることを認めている。われわれは、結核後遺症 6 例において NPPV 導入前後で運動負荷心肺機能成績を検討した。平均 6.3 年の NPPV 療法にて安静時および最大運動時の PaO_2 を増加させ、 PaCO_2 を低下させるだけでなく安静時および最大運動時の \dot{V}_E/\dot{V}_{O_2} 、 \dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2} を改善させることを認めた。このことはより少ない換気量で運動が可能になっていることを示すものであり、運動時の呼吸困難感の低下、運動耐容能の増加につながるものと考えられた。NPPV 療法は結核後遺症の ADL、QOL および予後を改善させるが、運動療法との併用はさらなる効果を期待させるものである。

まとめ

結核後遺症においては、COPD に比し、運動能力は低下し、運動中の換気障害、ガス交換障害が強く、心機能の低下が示唆され、予後不良因子として、 \dot{V}_{O_2} peak の低下、高い \dot{V}_E/\dot{V}_{O_2} peak、急峻な $\text{PaO}_2\text{-Slope}$ があげられる。

以上を考慮し、個々の病態を的確に評価し、個々に適したオーダーメイド呼吸リハビリテーションを実施することは、COPD と同程度に運動能力を改善し、運動中の呼吸困難感、酸素飽和度を改善するだけでなく、予後も改善しようと考えられた。

文献

- 1) 多田敦彦, 他: 肺結核後遺症患者における呼吸リハビリテーションの臨床効果. 日呼吸会誌. 2002; 40: 275-281.
- 2) Ando M, Mori A, Esaki H, et al.: The effect of Pulmonary Rehabilitation in patients with post-tuberculosis lung dis-

- order. Chest. 2003 ; 123 : 1988-1995.
- 3) 平賀 通, 前倉亮治: 肺結核後遺症と運動療法. 臨床スポーツ医学. 2004 ; 21 : 351-356.
 - 4) 町田和子: 結核による呼吸不全対策. 結核. 2003 ; 78 : 101-105.
 - 5) 立石義隆, 前倉亮治, 好村研二, 他: 呼吸器疾患の身体障害者認定における障害程度等級と運動能についての検討. 日呼吸会誌. 2004 ; 42 : 299-305.
 - 6) Hiraga T, Maekura R, Okuda Y, et al.: Prognostic predictors for survival in patients with COPD using cardiopulmonary exercise testing. Clin Physiol Funct Imaging. 2003 ; 23 : 324-331.
 - 7) 平賀 通, 他: 肺結核および後遺症のQOL. The Lung Perspectives. 2000 ; 4 : 35-39.
 - 8) Johnson JE, Gavin DJ, Adams-Dramiga S: Effects of training with heliox and noninvasive positive pressure ventilation on exercise ability in patients with severe COPD. Chest. 2002 ; 122 : 464-472.

3. 慢性呼吸不全対策その2 非侵襲的人工呼吸を含む換気不全対策

国立病院機構南京都病院呼吸器科 坪井 知正

はじめに

1980年代半ばに、鼻マスクあるいはフェイスマスクを用いて気管内挿管や気管切開などで気道確保することなく行う非侵襲的陽圧人工呼吸 (Noninvasive Positive Pressure Ventilation: NPPV) が登場し、この十数年間のうちに、慢性期¹⁾・急性期²⁾の呼吸管理にひろく用いられるようになってきた。肺結核後遺症を中心とする拘束性胸郭疾患 (Restrictive Thoracic Disease: RTD) においては、長期 (在宅) NPPV に関して現在までのすべての報告で導入後に臨床症状・生活の質・生存率の改善が得られている¹⁾。一方、急性期のNPPVに関しては、慢性閉塞性肺疾患 (Chronic Obstructive Pulmonary Disease: COPD) では有効性が確立しているが³⁾、RTDでは、いまだ結論が得られていない。

肺結核後遺症における高二酸化炭素血症の成立

RTDの呼吸機能障害の特徴は拘束性換気障害である。肺結核後遺症では、人工気胸術・横隔神経捻除術・胸郭成形術・肺切除術等の外科的治療後40~50年して拘束性換気障害 (慢性呼吸不全) を生じることが多い。RTDは肺胞低換気による高炭酸ガス血症を特徴とする。夜間、特にREM睡眠期に補助呼吸筋の筋緊張低下により低換気が助長され、さらなる高炭酸ガス血症にさらされるため、CO₂に対する呼吸中枢の化学感受性が鈍化する。年余を経て、長期酸素療法 (Long-term oxygen therapy: LTOT) 下に、昼間覚醒時の高炭酸ガス血症が進行し、徐々に、あるいは、気道感染などを契機に急速に、起床時の頭痛・昼間の眠気・疲労感・不眠・昼間のイライラ感・性格変化・知能の低下・夜間頻尿等の高二酸化炭素血症の様々な臨床症状を呈することになる。

長期 (在宅) NPPVの成績

われわれは2000年末までに長期NPPVを145症例に導入してきたが、そのうちRTDが98症例あった。RTDは長期NPPVの継続率がすぐれていた。また、LTOT開始後として算出した生存率をLTOT単独治療症例の生存率と比較しFig. 1に示すが、LTOTの破綻した肺結核後遺症において、NPPVが生命予後を改善するものと考えられる。NPPVは導入後5年間以上は有効に機能しPaCO₂は導入前に比べ約20 mmHg低下した状態で保った (Fig. 2)。NPPV導入後に入院回数・日数が減少し、患者のQOLの改善に寄与していた (Fig. 3)。特に、急性気管支炎・肺炎や肺性心の増悪といった呼吸器系の急性増悪による入院は激減していた。

RTDにおけるTモードの優位性

使用する換気モードは、SモードやSTモードのように主として人工呼吸器が患者の呼吸に合わせるタイプの換気形式と、Tモードのように患者が人工呼吸器の送気に合わせる換気形式がある。Riceらは呼吸筋の休息のためにはTモードのほうが優れている可能性を報告している⁴⁾。最近、長期NPPVを導入した自験例のRTD 113症例に関してモード別の継続率を算出したところ、8年後の継続率でTモード群が58%であるのに対してSTモード群が21%であることが判明した。RTD症例では、Tモードを好む患者群が長生きできるのか、Tモードが長期呼吸管理上すぐれているのかは明確ではないが、少なくとも、長期NPPV導入時にはTモード、STモードの両方の換気モードを試し、患者がTモードを好めばTモードを選択すべきものと思われる。

急性期NPPVの成績 (長期NPPV未施行症例)

急性期のNPPVに関しては、COPDにおいて、血液ガ

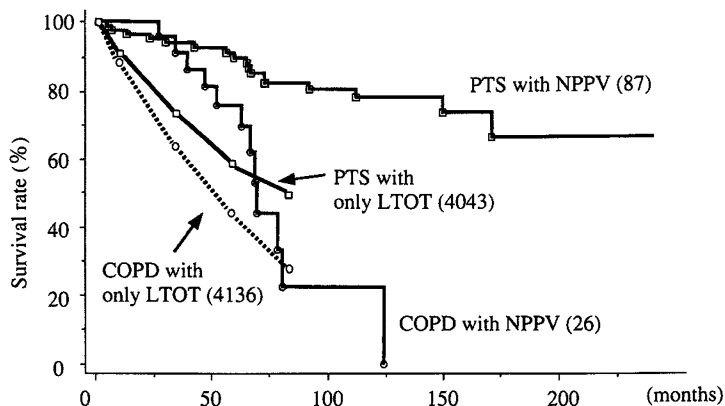


Fig. 1 Comparison of survival rate after introduction of long-term oxygen therapy between patients with pulmonary tuberculosis sequelae (PTS) and patients with COPD, with or without long-term NPPV. Data of patients with only long-term oxygen therapy are cited from Chronic Respiratory Failure Research Group of the Ministry of Health and Welfare.

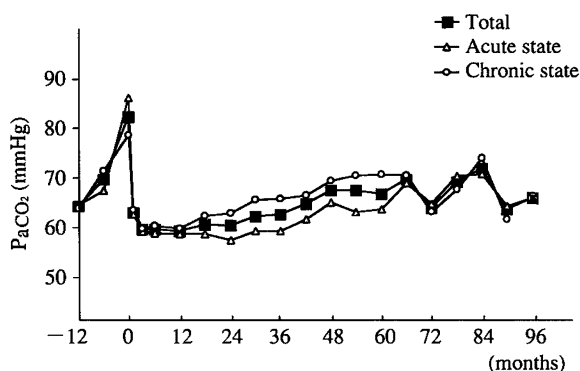


Fig. 2 Change of PaCO₂ before and after introduction of long-term NPPV in patients with restrictive thoracic disease.

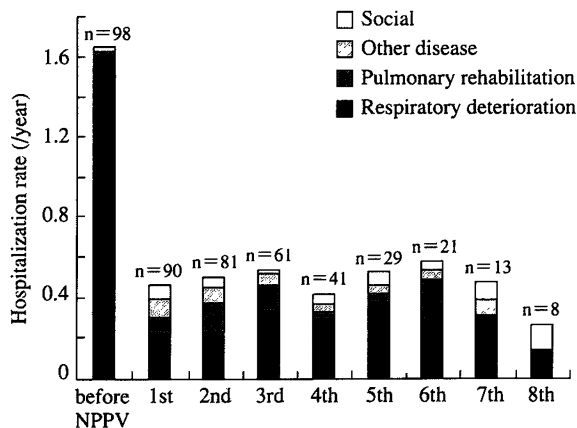


Fig. 3 Hospitalization rate per year before and after introduction of long-term NPPV.

スの改善, 挿管および侵襲的人工呼吸の回避, 入院死亡率の低下, 入院期間の短縮に有効であるため, 今日では, COPD急性増悪に対して最初に試みるべき呼吸管理方法となっているが³⁾, RTDでは, 救急領域 (ICU等) での症例数が少なく, いまだ有効性に関して結論が得られていない。欧米におけるわずかな症例をまとめると, 挿管および侵襲的人工呼吸を回避できる確率は50%前後と低い³⁾。この成績は, われわれを含めた本邦での経験と大きく異なっている¹⁾。

今回, 長期NPPVを施行されていない肺結核後遺症50症例66エピソードにおける急性期NPPVの治療成績を, 関連3施設で調査した。肺結核後遺症における急性期NPPVの成功率は全体として90%を超え, 呼吸器系感染を伴わない場合には成功率はさらによく, 昏睡状態の患者に対してさえ8エピソード中7エピソードで成功していた。従って, NPPVは肺結核後遺症の急性期においても, COPD急性増悪時と同様に, ある一定以上の呼吸管理技術を要する施設においては, 最初にまず試みられるべき呼吸管理方法と結論できる。欧米との成功率や死亡率の差は, 本邦において慢性呼吸不全を呈する肺結核後遺症患者数が多く, そのため医療者がその慢性期・急性期の呼吸管理に精通しているためと思われる。

長期NPPV中の急性増悪時の対応

RTD症例は長期NPPVにより病状が安定するが, 気道感染や過労が誘因となり急性増悪をきたすことは避けられない。長期NPPV中の急性期の呼吸管理の成績を紹介する。長期NPPV中のRTD 98症例において, 呼吸器系急性増悪が99エピソードあり, NPPVまでで救命できたのが80エピソード (89%), NPPVのまま死亡が4エピソードであった。残り15エピソードは侵襲的人工呼吸を要し, 最終的に10エピソード (9症例) が気管切

開下人工呼吸になったが、在宅に移行できたのは2症例のみで、残りの7症例は入院治療となりベッド上かその周囲の生活となった。

結局、長期NPPV中の患者が急性期に侵襲的人工呼吸管理に至れば平均的には生命予後やQOLが著しく損なわれることになるが、一方、在宅で高いQOLを維持し満足度の高い生活が可能となる症例もないわけではないため、呼吸管理に関する最終的判断は患者・家族に委ねられることになる。ただし希望する呼吸管理方法は、患者・家族・主治医で異なっており、しかも、その希望が経過中に変遷することを知っておく必要がある。従って、患者や家族の意向：Advanced directive（事前指示）を安定期に繰り返し聴取しておく必要がある。

まとめ

肺結核後遺症において、NPPVは急性期・慢性期ともに有効な呼吸管理手段と考えられる。最近の日本の大規模な調査によれば、現在、慢性呼吸不全を呈する肺結核後遺症患者が2万人以上生存していると推計されている。こうした患者の呼吸管理に適切にNPPVが用いられ

るよう、技術的な面を中心に全国的な教育・啓蒙活動が急がれている。

文 献

- 1) 坪井知正, 大井元晴, 陳 和夫, 他: 鼻マスク陽圧換気法を長期人工呼吸療法として導入した慢性呼吸不全41症例の検討. 日胸疾会誌. 1996; 34: 959-967.
- 2) Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, et al.: Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 1995; 333: 817-822.
- 3) British Thoracic Society Standards of Care Committee: BTS Guideline Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. Thorax. 2002; 57: 192-211.
- 4) Rice AJ, Nakayama HC, Haverkamp HC, et al.: Controlled versus assisted mechanical ventilation effects on respiratory motor output in sleeping humans. Am J Respir Crit Care Med. 2003; 168: 92-101.
- 5) Ronbino C, Faisy C, Diehl J-L, et al.: Effectiveness of non-invasive positive pressure ventilation differs between decompensated chronic restrictive and obstructive pulmonary disease patients. Intensive Care Med. 2003; 29: 603-610.

4. 肺循環障害と睡眠呼吸障害 病態と治療

千葉大学医学部呼吸器内科

国立病院機構千葉東病院呼吸器内科

千葉労災病院内科

巽 浩一郎, 佐久間哲也, 栗山 喬之

佐々木結花

山本 司

1. はじめに

肺結核後遺症は、拘束性/閉塞性換気障害がその主因となり、睡眠呼吸障害・肺循環障害・労作時呼吸困難を伴う疾患群である。一般的には、睡眠呼吸障害による睡眠時低酸素血症、また労作時の低酸素血症が肺循環障害（肺高血圧症）の悪化要因となり、肺高血圧症は心拍出量の低下・組織低酸素血症を招き、労作時の低酸素血症・呼吸困難の増悪に関与してくるという悪循環が考えられる。本稿では、肺結核後遺症の病態の特徴を考察して、治療が可能かどうかを推測する。

2. 肺結核後遺症における肺循環障害

肺結核後遺症における肺循環障害に関しては、大きくわけて以下の2つの疑問が生じる。

①安静時、労作時、睡眠時の肺循環障害は、生命予後・QOLに関係するのか？

②治療（酸素吸入、NPPV、薬物療法）による改善は望めるのか？

(1) 安静時の肺循環障害は生命予後に関係する

呼吸不全調査研究班の報告によると、肺結核後遺症を含む慢性肺疾患において、肺高血圧症を呈する症例の生命予後は悪いことが示されている¹⁾。肺高血圧症を呈する症例は、大多数が、混合静脈血酸素分圧 ($P\bar{v}O_2$) を指標とした組織低酸素 ($P\bar{v}O_2 < 35$ Torr) を有する症例であり、組織低酸素を呈している症例は、やはり生命予後が悪い¹⁾。肺高血圧症を呈する症例では、心拍出量が低下しており、組織への酸素運搬が減少しているのが、組織低酸素の原因になっていると考えられる。

(2) 肺結核後遺症における肺循環障害の特徴

肺高血圧症の成立には、大きく肺血管の器質的な変化と、肺血管の機能的攣縮が関与していると考えられる。進展過程を考えると、初期は機能的攣縮の関与が大きいが、後期には、器質的な変化が肺高血圧症の成立に関与してくることが推定される。器質的な変化としては、肺血管症の減少、喫煙による炎症・低酸素を契機とした肺血管のリモデリングが考えられる。

動脈血酸素分圧 (PaO_2) の値と $P\bar{v}O_2$ の値との関係を検

討すると、肺循環障害の程度（心拍出量減少の程度）が一部推定可能である。PaO₂値は肺のガス交換の、PvO₂値は肺のガス交換と肺循環障害を合わせた指標とも考えられる。われわれの経験した COPDと肺結核後遺症の症例で比較すると、この2つの指標の関係に差は認められなかった (Fig. 1)。

PaO₂値と平均肺動脈圧との関係も、PaO₂値とPvO₂値との関係と同様の関係を見ているとも考えられるが、COPD症例と比較すると、肺結核後遺症症例のほうが、PaO₂値に対する平均肺動脈圧のばらつきが大きかった (Fig. 2)。これは、肺結核後遺症例は症候群的な要素が大きく、種々の病態の症例が混合している（拘束性換気障害・閉塞性換気障害の点から考えても）ためと考えられる。平均肺動脈圧の高い症例は、心拍出量が低下しており、逆に平均肺動脈圧が低い症例は心拍出量が保たれており、PvO₂値、すなわち組織への酸素供給を決定していると考えられる。

(3) 肺結核後遺症における運動負荷時の肺循環動態の変化

われわれは肺結核後遺症において、運動負荷時の肺循環動態の変化を検討した。まとまった経験がないので、COPDにおける検討からそれを推定した²⁾。

運動時には酸素消費量が増大し、それに伴い組織への酸素供給のため心拍出量の増加が起こる。その時の肺血管の緊張度（肺血管抵抗）は、肺循環系の有する Recruitment および Distension の程度等により規定されてくる。その結果が肺動脈圧に反映されることになる。運動負荷時の、心拍出量の変化と肺動脈圧の変化の関係を検討すると、肺血管抵抗の状態が推定可能である。

健康人では、運動負荷時に、心係数（心拍出量）の増加、肺動脈抵抗の低下、肺動脈圧の増加が起こる。一方、肺結核後遺症では、肺動脈抵抗の増加が生じ、その結果、著明な肺動脈圧の上昇が生じることになる。COPDにおいては、運動時の心係数の変化と肺動脈圧

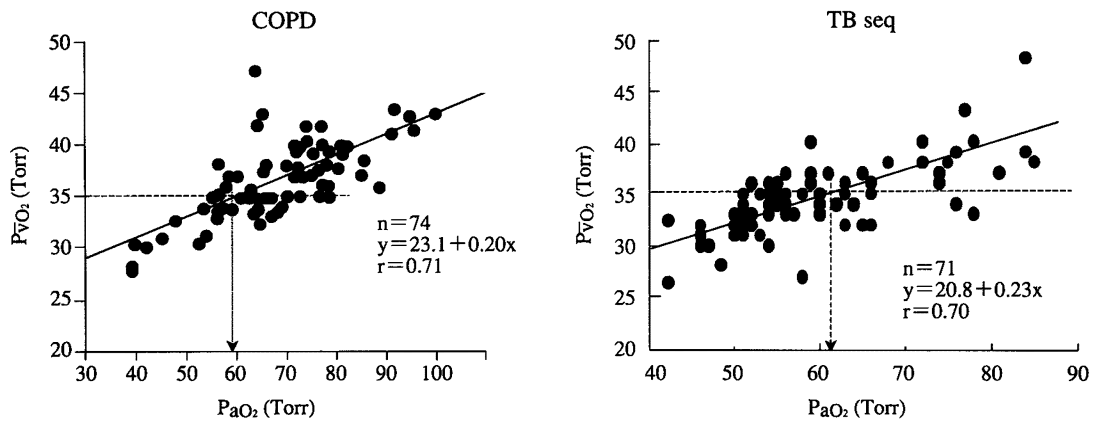


Fig. 1 Relationship between PaO₂ and mixed venous PO₂ (PvO₂) in patients with COPD and sequelae of pulmonary tuberculosis (TB seq). Each closed circle represents a patient with COPD or TB seq.

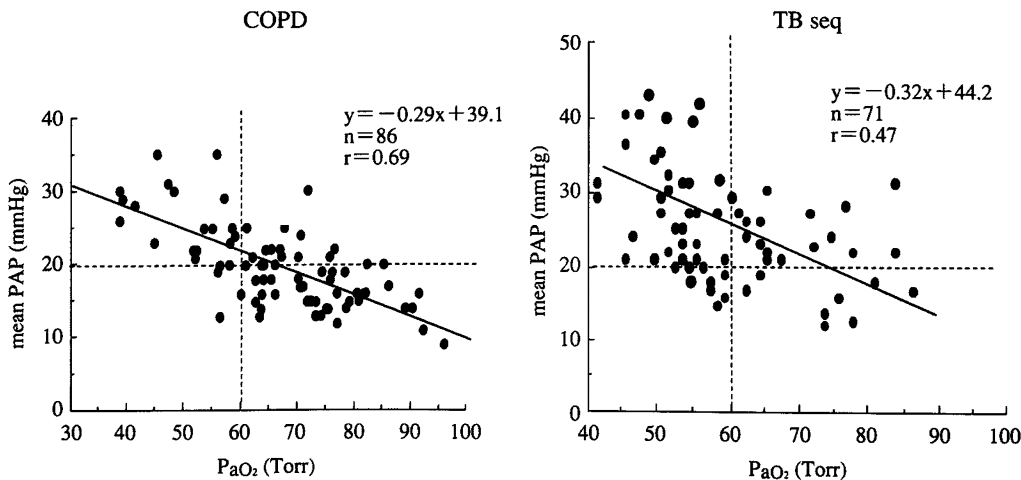


Fig. 2 Relationship between PaO₂ and mean pulmonary artery pressure (mean PAP) in patients with COPD and sequelae of pulmonary tuberculosis (TB seq). Each closed circle represents a patient with COPD or TB seq.

の変化の関係は、ほぼ一次回帰（直線関係）になる。その直線（PA pressure-Flow slope）の傾きと、最大運動時の一回拍出量係数・酸素運搬能力の関係には、逆相関関係がある。すなわち、肺循環障害の程度を表す PA pressure-Flow slope の値が低い（肺循環障害の程度が強い）症例ほど、運動能力が低下しているという結果である。これは、COPD 症例の重症度を一秒量で分類して検討しても、同様のことがいえる。呼吸機能障害が強い症例ほど、肺循環障害の程度も強いといえる。

（４）肺結核後遺症の肺循環障害に対する在宅酸素療法の効果

在宅酸素療法（Home Oxygen Therapy: HOT）開始 2～5 年で、肺循環指標を再検討した 11 例の結果では、平均肺動脈圧は 30.1 から 24.8 mmHg へと有意な低下を認めている。また、肺小動脈抵抗も 448 から 345 dyne・sec・cm⁻⁵ へと有意な低下を認めた³⁾。これは、肺結核後遺症の肺循環障害においても、可逆的な部分が、おそらく機能的な肺血管攣縮が、一部肺循環障害の成立に関与していることを示唆している。

（５）肺結核後遺症における肺循環障害（小括）

肺結核後遺症における肺循環障害に関して、

①安静時、労作時の肺循環障害は、生命予後・QOL に関係するのか？ Possibly Yes.

②治療（酸素吸入、NPPV、薬物療法）による改善は望めるのか？ Possibly Yes.

3. 肺結核後遺症における睡眠呼吸障害

肺結核後遺症における睡眠呼吸障害に関しては、大きくわけて以下の 4 つの疑問が生じる。

①睡眠時低酸素血症は、生命予後・QOL に関係するのか？

②治療（酸素吸入、NPPV、薬物療法）による改善は望めるのか？

③睡眠呼吸障害は肺循環障害の進展に関与しているのか？

④睡眠呼吸障害の治療は、肺循環障害の進展を抑制しうるのか？

（１）肺結核後遺症における睡眠呼吸障害の特徴

COPD 症例と比較して、肺結核後遺症症例では、同じ覚醒時の PaO₂ 値に対して睡眠時の低酸素血症の程度が重度である（Fig. 3）⁴⁾。また、COPD、肺結核後遺症共に、高炭酸ガス血症を呈する症例は、睡眠時の低酸素血症の程度が重度である。

肺循環障害と睡眠時の低酸素血症の関係を考慮する時、まず、低酸素血症・高炭酸ガス血症を呈する症例ほど肺循環障害の程度が強いただろう、ということが前提としてある。実際、平均肺動脈圧と睡眠時の低酸素血症の

程度との間には逆相関関係がある。

睡眠時の肺循環動態の変化を推定すると、健常人では低酸素血症は起こらず、酸素消費量が睡眠に伴い減少するので、肺動脈圧・肺動脈抵抗・心拍出量はすべて減少することが予想される。それに対して、肺結核後遺症では、酸素消費量は健常人と同様に低下するため、心拍出量は低下するであろう。しかし、睡眠時の低酸素血症のため肺動脈抵抗は上昇し、肺動脈圧は上昇することが予想される。

（２）肺結核後遺症における睡眠時低酸素血症と予後

肺結核後遺症における睡眠時低酸素血症が生命予後と関係しているかどうかは必ずしも明らかではないので⁵⁾、COPD 症例のデータから推測をする⁶⁾⁷⁾。COPD における睡眠時低酸素血症は、それ単独では予後に影響しないようである。睡眠時低酸素血症の程度が強い群のほうが、予後が悪いという報告でも、予後は COPD の重症度（FVC、FEV_{1.0}、PaO₂、PaCO₂）、年齢などの多因子により規定されていることを認めている。覚醒時の低酸素血症があるレベル以下になると、睡眠時の低酸素血症の程度は予後に関係しなくなるとも考えられる。COPD と比較して、肺結核後遺症のほうが、同じ PaO₂ 値に対して睡眠時低酸素血症の程度は強いが、それ自体のみで予後に影響するとはいえないかもしれない。

（３）睡眠時低酸素血症に対する治療

無呼吸によらない睡眠時低酸素血症には、酸素吸入が有効であることが認められている。肺結核後遺症における睡眠時低酸素血症に対しても、酸素吸入は低酸素血症の程度を改善しうるということが推定される。HOT は、低酸素血症を呈する COPD 症例の生命予後を改善するとい

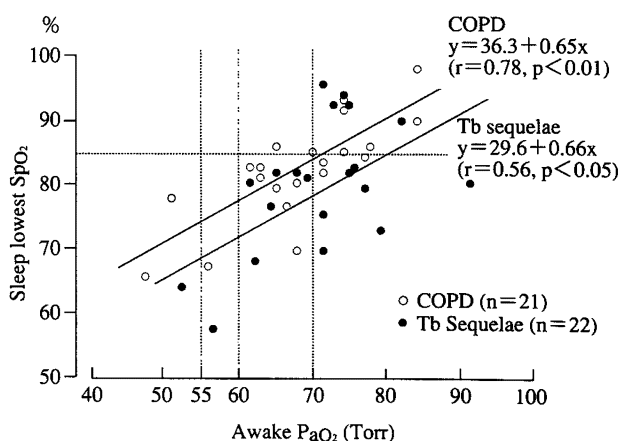


Fig. 3 Relationship between PaO₂ during wakefulness (awake PaO₂) and the lowest value of SpO₂ during sleep (Sleep lowest SpO₂) in patients with COPD and sequelae of pulmonary tuberculosis (TB seq). Each open circle represents a patient with COPD, and each closed circle represents a patient with TB seq.

うエビデンスが出されている⁸⁾⁹⁾。ただし、夜間のみHOTのみで、生命予後が改善するかどうかは明らかではない。1日18時間以上のHOTは、睡眠時のみでなく、覚醒時の低酸素血症も改善しうる。睡眠時/覚醒時双方の低酸素血症の改善が重要である可能性はある。

(4) 肺結核後遺症における睡眠呼吸障害 (小括)

肺結核後遺症における睡眠呼吸障害に関して、

①睡眠時低酸素血症自体は、生命予後・QOLに関係するのか? Probably No.

②治療(酸素吸入, NPPV, 薬物療法)による低酸素血症の改善は望めるのか? Definitely Yes.

③睡眠呼吸障害は肺循環障害の進展に関与しているのか? Possibly Yes.

④睡眠呼吸障害の治療は、肺循環障害の進展を抑制しうるのか? Possibly Yes.

文 献

- 1) 平賀俊尚, 岸不盡彌, 川上義和: 慢性肺疾患患者の生存率と準呼吸不全の呼吸機能・肺循環動態の検討—右心カテーテル検査が施行された全国205例の追跡調査(1990年)— 厚生省特定疾患「呼吸不全調査研究班」平成2年度研究報告書. 1991, 75-79.
- 2) 山本 司, 岡田 修, 田辺信宏, 他: 慢性閉塞性肺疾患における酸素吸入に対する肺血管反応性と運動時の

- 肺循環動態との関連. 日胸疾学誌. 1994; 32: 225-231.
- 3) 佐々木結花, 山岸文雄, 鈴木公典, 他: 在宅酸素療法を施行した肺結核後遺症症例における予後および肺循環諸量の変化の検討. 日胸疾学誌. 1997; 35: 511-517.
 - 4) Sakuma T, Tatsumi K, Kimura H, et al.: Sleep Oxygen Desaturation in Late Sequelae of Pulmonary Tuberculosis. Internal Medicine. 1996; 35: 534-539.
 - 5) Kimura H, Suda A, Sakuma T, et al.: Nocturnal oxyhemoglobin desaturation and prognosis in chronic obstructive pulmonary disease and late sequelae of pulmonary tuberculosis. Intern Med. 1998; 37: 354-359.
 - 6) Fletcher EC, Donner CF, Midgren B, et al.: Survival in COPD patients with a daytime $P_{aO_2} > 60$ mmHg with and without nocturnal oxyhemoglobin desaturation. Chest. 1992; 101: 649-655.
 - 7) Connaughton JJ, Catterall JR, Elton RA, et al.: Do sleep studies contribute to the management of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease? Am Rev Respir Dis. 1988; 138: 341-344.
 - 8) Medical Research Council Working Party: Report of long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Lancet. 1981; 1: 681-685.
 - 9) Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group: Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease. Ann Intern Med. 1980; 93: 391-398.

5. 合併症とその対策

(1) 肺真菌症および非結核性抗酸菌症に対する内科的介入

国立病院機構東名古屋病院呼吸器科 小川 賢二, 垂水 修
松波総合病院呼吸器科 多賀 収

はじめに

肺結核後遺症に関連が深い感染症と考えられている肺真菌症, 特に慢性型の肺アスペルギルス症および二次型感染症としての非結核性抗酸菌症について内科的立場から諸種の検討を行った。慢性型肺アスペルギルス症に関しては、当院にて診断治療した59症例の臨床的検討, 非結核性抗酸菌症に関しては、全国の国立病院機構病院に対して疫学的アンケート調査を行いその結果をまとめた。さらに、当院における肺MAC症の多剤併用療法症例について、薬剤相互作用や治療効果との関連を調べるため、クラリスロマイシン(CAM), CAM代謝産物, リファンピシン(RFP)の血中濃度, 菌のMIC測定, またCAMの投与方法, 病型等について検討を加えた。

慢性型肺アスペルギルス症(非侵襲性肺アスペルギルス症)

対象および方法

2004年4月から2005年3月(2004年度)の期間中, 当院にて非侵襲性肺アスペルギルス症と診断した30症例, および1996年度に同症と診断した29症例を対象とした。方法は、年齢, 性別, 肺結核既往歴の有無, 合併症, 臨床症状, 画像所見, 菌種, 血清アスペルギルス沈降抗体, 血清アスペルギルス抗原, 血清 β -Dグルカン, 血清IgE抗体(RIST), 血清アスペルギルス特異的IgE抗体(RAST), 治療法, 予後を調査し, 比較検討した。

結果と考察

年齢・性別については、1996年度が 64 ± 9 歳, 男23名・女6名, 2004年度が 65 ± 11 歳, 男22名・女8名でほぼ同様の分布であった。肺結核既往歴の有無について

は、1996年度が90%、2004年度が77%有と共に高率であった。合併症で最も多かったのは両年度共に糖尿病であった。これは陳旧性肺結核が基礎にあるため肺結核の合併症と類似したものと思われる。臨床症状の主なものは、咳、痰、血痰、咯血、発熱であった。本疾患に比較的特徴とされる血痰、咯血を呈した症例は1996年度は72%、2004年度は63%であった。胸部レントゲン所見は菌球形、空洞壁肥厚型が高率で、1996年度は合わせて72%、2004年度は87%であった。培養にて検出した菌種は両年度共に *A. fumigatus* が約80%を占めた。なお、*A. fumigatus* と *A. niger* を同時に検出した症例が1996年度は2例、2004年度は1例あった。血清検査データの結果は、両年度共に沈降抗体陽性率が約80%、 β -Dグルカンが基準値を上回った例が約40%、これに対し、抗原陽性率は約10%と低率であった。また、アレルギーの関与を示唆するアスペルギルス特異的IgE抗体 (RAST) は両年度共に基準値を上回った例が約60%と高率であった。治療法は、抗真菌剤 (AMPH-B, ITCZ, MCFG, SM26000) の全身投与、局注、吸入などの局所投与 (AMPH-B)、酵素阻害剤 (Ulinastatin) の併用療法、手術、咯血例に対する気管支動脈塞栓術、また、アレルギー的要素の関与が疑われた例に対するステロイド併用療法などが行われていた。この中で、2002年末に登場したMCFG使用例13例について検討したところ、使用量はほぼ150 mg/日、半数がITCZ内服を併用、有効性については、症状改善が69%、画像改善が31%、炎症反応改善が31%、治療後の検痰で確認できた菌陰性化例は5例中5例 (100%) であった。予後については治癒にて治療終了できた例が両年度とも10%台と低く、継続治療が約80%を占めた。なお死亡は両年度共に7%であった。今回の検討結果からは、1996年度と2004年度との間に8年の隔たりがありながらも、ほとんど違いを見出せなかった。MCFGの登場により副作用の少ないアスペルギルス治療が可能となったが、その効果については、今後の検証が待たれる。さらに、Voriconazoleが日本においても使用可能となるため、その効果の確認と作用機序の異なる多剤併用療法などに期待がもたれるのが現状である。

非結核性抗酸菌症

検討事項

- アンケート調査による2002年～2004年の疫学的検討
- 当院における肺 MAC 症治療の検討
 - ①一次型と二次型における多剤併用療法の有効性比較
 - ②CAM, RFPの薬剤相互作用
 - ③CAMの血中濃度とプロスミックNTMを用いた菌のMIC, および臨床的治療効果との関係

1. アンケート調査による疫学的検討

アンケート調査内容は、2002年1月～12月、2003年1月～12月、2004年1月～12月の3年間における各年度の①抗酸菌陽性症例数、②新規入院菌陽性肺結核症例数、③非結核性抗酸菌症例数、④③のうち結核既往歴をもつ症例数、⑤③のうち *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. kansasii* の症例数で、全国の国立病院機構24病院に依頼し13病院より回答が得られた。その結果をまとめると、(1)各年度ともに抗酸菌陽性症例中、新規入院菌陽性結核症例数と継続を含む非結核性抗酸菌症例数はほぼ1:1の比率であった (Fig. 1)。(2)各年度とも非結核性抗酸菌症例における *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. kansasii* の比率はほぼ5:2:1であった。(3) *M. avium*, *M. intracellulare* の検出率を東日本と西日本に分け、3年分を合計して比較したところ、両地域ともに *M. avium* のほうが高かったが、その比率は東日本が4:1、西日本が3:1であった。(4)非結核性抗酸菌症例のうち肺結核既往歴を有する症例数は2002年と2004年が13%、2003年が16%といずれも低率であった (Fig. 2)。これらの結果から、日常臨床の場において抗酸菌陽性者の2人に1人は非結核性抗酸菌症患者であり、本疾患の重要性が増大していると考えられた。また、肺結核既往歴を有する症例の比率は予想外に低率であり、肺結核後遺症に合併する感染症として特別に扱う必要性は薄れてきていると考えられた。

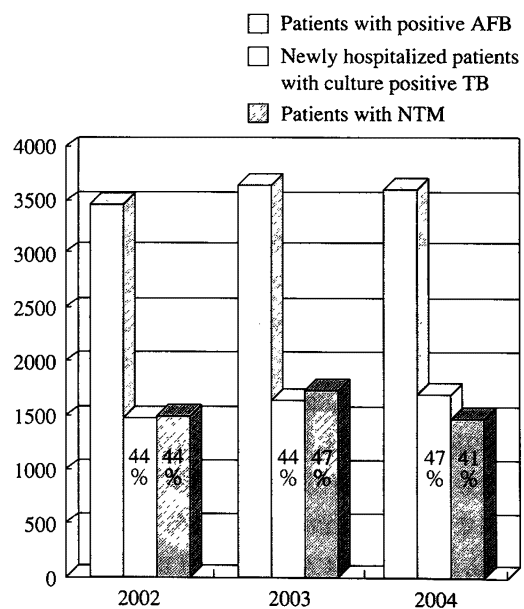


Fig. 1 Rate of newly hospitalized patients with culture positive TB, and that of patients with NTM, in those with positive AFB

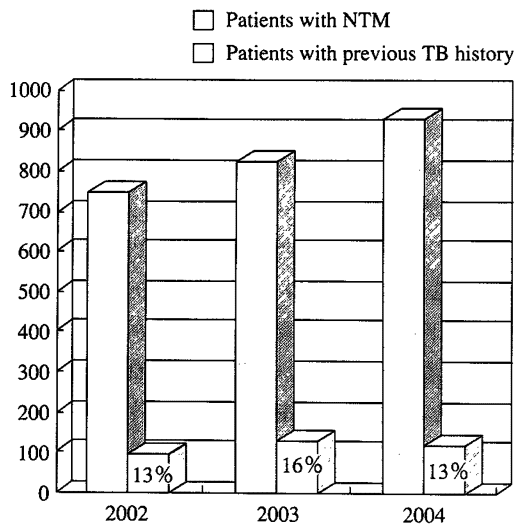


Fig. 2 Rate of patients with previous TB history in those with NTM

2. 当院における肺 MAC 症治療の検討

①当院で治療を行った肺 MAC 症例のうち 2003 年の「肺非定型抗酸菌感染症に関する見解」で示された診断基準を満たす 72 症例を対象とし、一次感染型と二次感染型に分け治療効果の比較を行った。なお、二次感染型のうち 80% が結核既往歴を有していた。この二群間で年齢、性別、治療薬に有意差は認めなかった。治療効果の指標は血沈値、画像所見改善率、排菌陰性化率を用いた。その結果、治療開始 6 カ月の時点では一次感染型のほうが血沈値、および排菌陰性化率で有意に改善率が高かったが、12 カ月目では有意差を認めなかった。二次感染型は治療効果をあげるのに一次型に比べ時間を要するが、基本的な治療戦略に違いはないと考えられた。

②肺 MAC 症の初回治療症例 6 例に対し、CAM 投与前、CAM (200 mg) 投与 4 日目、RFP (450 mg) + EB (750 mg) 併用 4 日目の 3 ポイントで、内服 2 時間後の CAM、CAM 代謝産物および RFP の血中濃度を測定した。CAM およびその代謝産物は LC/MS/MS、RFP は HPLC を用いて定量分析した。その結果、CAM 単独時の 6 例の CAM 平均濃度は $1.52 \mu\text{g/ml}$ 、RFP 併用後は $0.23 \mu\text{g/ml}$ であり、実に 1/7 の濃度に低下した。同様に CAM + 代謝産物の血中濃度も RFP 併用前後で有意に低下していた。

③当院で 6 カ月以上治療している肺 MAC 症 31 症例を対象とし、ある日の CAM、RFP、EB 内服 2 時間後に CAM、CAM 代謝産物、RFP の血中濃度を測定した。また、その症例が排出した菌の MIC をプロスミック NTM を用い測定した。さらにその時点での臨床的治療効果を調べ、その関連性を検討した。まず CAM の MIC と CAM 服用期間による薬剤耐性の有無を比較した。なお、この MIC は症例を追加し 44 症例を対象として調べた。

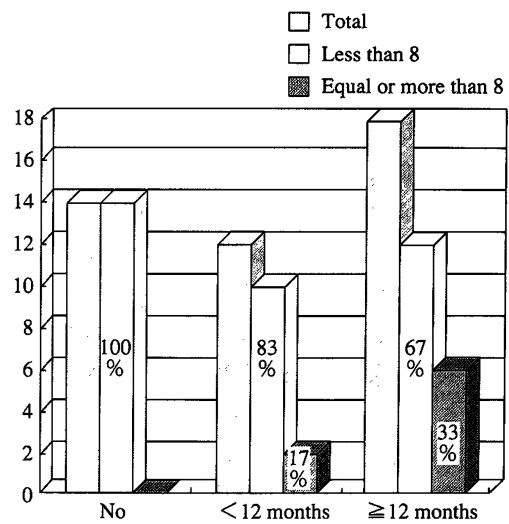


Fig. 3 Relationship between MIC of CAM and Duration of CAM treatment (MIC $\geq 8 \mu\text{g/ml}$: resistant)

CAM $8 \mu\text{g/ml}$ 以上を耐性として分類すると、CAM 未投与群は 14 症例すべて耐性無、12 カ月投与までの 12 例中 2 例に耐性有、また 12 カ月以上投与 18 例中 6 例が耐性有であった (Fig. 3)。次に改善群 (12/31) と悪化群 (6/31) との間で臨床データ比較を行った。なお、改善は「画像所見改善かつ排菌量減少または陰性化」、悪化は「画像所見悪化かつ排菌量不変または増加」とした。その結果、年齢、男女比、菌種、初回、再治療、RFP 血中濃度に差はなかったが、悪化群は学会分類で II 型、拡がり 3 が多く、MIC は明らかに CAM 耐性が多かった。また、CAM + 代謝産物の血中濃度は改善群のほうが高い傾向を示した。これは 600 mg 一括投与例が 50% を占めたためと考えられた。

おわりに

肺アスペルギルス症は結核後遺症に合併する感染症として重要であり、非結核抗酸菌症は逆にその傾向は薄れてきた。しかしながらこの 2 つの感染症は現在においても最も治療に難渋する疾患であり、今後さらに新しい治療戦略が求められる状況にある。今回の発表が現状を明らかにすると共に本疾患の臨床に携わる先生方の治療戦略構築に少しでもお役に立てれば演者の喜びとするところである。

謝 辞

日常臨床でお忙しい中、本シンポジウムのためのアンケート調査にご協力頂きました国立病院機構の先生方に深謝申し上げます。

5. 合併症とその対策

(2) 結核後遺症の肺真菌症および非結核性抗酸菌症に対する外科的介入

国立病院機構南横浜病院呼吸器外科 大内 基史

はじめに

結核後遺症での肺真菌症および非結核性抗酸菌症 (nontuberculous mycobacteriosis: NTM) は咯血や肺炎を繰り返すため生命予後に重大に関わってくる。

結核後遺症の肺真菌症は、ほぼアスペルギローマであり治療に難渋している。NTMの菌種のほとんどは *M. avium* であり、化学療法に抵抗性でやはり治療に難渋している。

I. 肺真菌症

肺真菌症のうち肺アスペルギルス症では、通常の病型は、浸襲型、菌球型、アレルギー型がありこれらが混在している。組織の石灰化やpHを酸性に変化させ、病変部位の出血が起き咯血へとつながる。結核後遺症では空洞病変があるため菌球型の母体になりやすく、肺アスペルギローマ (以下、肺ア症) を形成しやすい。一般的に肺ア症の手術は癒着が強固で易出血性でもあり、手術時間が長く出血量も多い。

患者背景

当院での1998年1月1日～2003年12月31日の6年間で、肺ア症44例の手術例があり、うち結核後遺症に伴うものは40例 (約85%) であり二次性のものがほとんどであった。その他4例は、肺のう胞に伴うもの (一次性) であった。平均年齢は、57.2歳 (28～78歳) であり、男女比は、男性42例、女性2例であった。既往歴は肺結核症40例であった。現病歴では全例血痰、咯血が認められた。肺ア症以外の呼吸器疾患は、結核再治療中9例、非結核性抗酸菌症治療中4例、気管支拡張症治療中1例、その他必要のため長期の抗生剤投与中3例であった。合併症を有するものは、糖尿病12例、慢性関節リウマチ2例 (免疫抑制剤内服中)、何らかの理由で長期の抗生剤投与施行症例は17例であった。術前平均一秒率 $70.7\% \pm 25.6\%$ であった。

手術適応

手術適応を次の条件とした。(i) 空洞が1側に限局していること、(ii) 気管支拡張性変化が同側にあれば、同時に切除する (病理学的に micro fungus ball が認められるため)、(iii) 一秒量が800 ml以上あること、(iv) 術前にできれば術中咯血予防のために気管支動脈塞栓術を行う、(v) 自力歩行、自力食事摂取可能なこと。

治療

術式別では、肺葉切除術19例 (一次性4例含む) (全例上葉切除)、肺全摘術4例、胸膜肺全摘術20例、開窓術1例であった。平均手術時間は252分 \pm 73分 (開窓術を除く) で、出血量は $825 \text{ g} \pm 325 \text{ g}$ であった。一次性は4例しかなく二次性との差はみられなかった。

術後合併症

術後合併症は、間質性肺炎2例 (一次性1例。死亡1例)、術後膿胸4例 (一次性1例) でドレナージのみで4例とも治癒した。また乳び胸が1例にみられた。なお一次性のアスペルギローマでは、4例とも合併症を併発した。術後呼吸不全による死亡は2例 (一次性2例) で、術前低肺機能が1例で、他の1例は咯血持続、リウマチおよび開窓術の症例であった。出血死は2例でいずれも術後5日目に出血死した。

考察およびまとめ

(i) 長期の抗生剤投与例が17/44例にみられ、肺ア症発症と何らかの関係が疑われた。(ii) 一次性のものでは、糖尿病2例、リウマチ1例、若年者1例であり、免疫の低下も疑われた。

II. 非結核性抗酸菌症 (NTM)

一次性NTMに比べ、結核後遺症に伴う二次性のNTMは結核性胸膜炎を併発しているためか、癒着が多い印象がある。病型ではbII2の病型が多いが、手術例の空洞は1側に留まったものに限って行ったが、手術は空洞切除を目的としており、散布陰影は考慮しなかった。

患者背景

観察期間は、1998年1月1日から2003年12月31日までの6年間で症例数は56例 (一次性20例)、年齢は21～78歳 (平均56.6歳) で一次性49.3歳であった。男女比は男性32例 (57.1%) 女性24例 (42.9%) と男性に多くみられた。一次性では男性2例 女性18例と女性に多くみられた。病型は、rII2:12例 (21.4%) と最も多く、一次性は11例であった。菌種別では、*M. avium* 48例 (85.7%) *M. intracellulare* 5例、*M. kansasii* 2例、*M. goodii* 1例 (一次性はすべて *M. avium*) であった。

手術内容

手術内容は、肺葉切除術38例は平均手術時間105分、平均出血量95gで、区域切除術2例は226分、157gであった。胸腔鏡下肺部分切除術は1例で、110分、32g、

Table 1 Culture negative cases after retreatment due to postoperative relapse

| | Pre-operative therapy | Operation | Postoperative therapy | Bacterial relapse after operation (month) | New lesion on relapse | Therapy after relapse and duration (month) |
|----------|-----------------------|---------------------------|-----------------------|---|---|--|
| 32y F | HRE 5 years | Left pneumonectomy | No | 3 | Right upper lobe, small nodular shadows | RELC, 6 |
| 68y M | REC 1 year | Left pleuro-pneumonectomy | No | 6 | No | RELC, 12 |
| 59y M | No | Left pleuro-pneumonectomy | No | 8 | No | RELC, 12 |

Table 2 Culture positive cases after retreatment due to postoperative relapse

| | Pre-operative therapy | Operation | Postoperative therapy | Bacterial relapse after operation | New lesion on relapse | Therapy after relapse and duration (month) |
|----------|-----------------------|------------------------|-----------------------|-----------------------------------|--|--|
| 65y M | RET 2 months | Right upper lobectomy | RET 4 months | 2 years | Right middle lobe, small nodular shadows | RELC, 24 |
| 68y M | No | Right middle lobectomy | No | 1.6 years | No | RELC, 24 |

肺全摘と胸膜肺全摘術は15例で、182分、320gであった。

化学療法 (全例)

化学療法を施行したものは44例(78.6%)であり、内容はRELC 28例(2000年4月より標準治療として術直前よりRELC 6カ月間投与をしている)、HRE 6例、REK 4例、REC 4例、RLC 1例、RETC 1例であり、治療期間は6～60カ月と様々であった〔H: isoniazid INH, R: rifampicin RFP, E: ethambutol EB, L: levofloxacin LVFX, C: clarithromycin CAM, T: ethionamide THを示した〕。また、化学療法を行えなかったものは12例(21.4%)で、副作用によるものがほとんどであった。

術後結果

術後再排菌例は全症例56例中7例(12.5%)であった。その7例については、年齢は29～71歳(平均58.4歳)、男女比は、男性5例(71.4%)女性2例(28.6%)であった。病型は、Ⅱ2:3例+Ⅱ3:2例(71.4%)、Ⅲ1:1例、Ⅲ2:1例、菌種は全例 *M. avium* であった。また、7例全例とも2000年3月以前の症例で定期的な化学療法施行以前であり、一次性は5例、二次性2例であった。

再排菌後の治療

再排菌後の化学療法は5例(RELC)に行い、治療期間は6カ月1例、12カ月2例、24カ月2例であった。再化学療法の予後は、排菌停止3例(Table 1)、持続排菌2例(Table 2)であった。再化学療法後菌が消失しなかった2例はTable 2に示すように一次性であった。化学療法が行えなかったものは2例で、理由は他病死1例(左肺全摘術)および術後6カ月目に呼吸不全死1例(左胸膜肺全摘術)であった。

考察およびまとめ

全症例のうち、術後の排菌の停止した症例の割合は85.4%で、再排菌後の化学療法の除菌率は3/5例60%であった。この5年間の排菌停止の率は、再化学療法のできなかった2例(死亡例)を除くと46例中44例で95.7%であった。

2000年4月以降の積極的に定期的な化学療法を行った24症例(副作用のため継続的に化学療法が行えなかったのは4例)は、観察期間が短いため評価できないが、再排菌を認められないため手術に合わせ化学療法が必要と考えられた。また術後の排菌停止者は比較的術後早期に排菌しており、術後の定期的な検痰が必要である。

特別発言 結核後遺症の今後の展望

三輪診療所低肺相談室 三輪 太郎

はじめに

結核治療と診断されて以来数十年、社会人として活躍

中、風邪様症状の下で数日間の経過であっけない他界、医師も分からぬと言ひ、また診察した医師からは「結核」だから仕方ないと匙を投げられて終わるという形での死

亡事例がふえてくる中で患者組織に渦巻く不安と疑問がふえるばかり。結核無視・軽視の傾向が強い結核医療の一端が露呈された形の結果となり、これらの事例を扱った1983年7月、NHK TV“急がれる結核後遺症対策”として放映されるとその波紋は全国に広がり、小生のクリニックにも数百の陳旧肺結核患者が来訪した。300万の結核患者、30万の同外科療法を受けた患者からの呼吸不全の存在はその後20年余の経過を経て高齢化と共に深刻化をもたらし、さらにはHOT（在宅酸素療法）へと広がりを見せ、日本の医療の基本を大きくゆるがすこととなる。

その実態

慢性呼吸不全の基礎疾患としては、結核基因のものが高齢化による自然減、逆に肺気腫によるものの増加の傾向は不変。この中でかつての国立療養所は依然結核基因の傾向を示し、外科療法の推移と共に胸成から切除へと術式につれて軽くなるが、高齢化の影響は強く、特に男性にその傾向が著明であった。

急性増悪とその予防のための呼吸教室

近時、呼吸管理の技術が進み、II型呼吸不全を呈することの多い結核後遺症に対して、NPPVとHOTは有力な治療技術となった。現状の呼吸困難に対応するために、全国にある保健所がもっている機能、すなわち保存されている古い胸部XPを再活用して、呼吸不全につながる所見をもつ症例を拾い出すことが患者層を把握することになると、換気機能を加味して再読影をこころみ一定の位置づけを行ってみた。予想を超えて呼吸要注意者を拾うことができた。そこでいわゆる呼吸教室を保健所を窓口として開設、1980年以来毎年60例の参加を得て今日に及んでおり、悪化再入院を含めての一定の評価を得ている。これに倣って今や全国の保健所100カ所以上を基点として広く呼吸管理が行われており、高齢呼吸不全者への対策の1つとして定位置を占めている。

参考のXP所見として、呼吸機能障害有無を加味して

の見方ができた。肺破壊像・対側肺の過膨張、または病巣の萎縮硬化代償性気腫、胸膜肺脈のため膨張不全肺、胸成術や充填術などの外科療法に伴う加療変形などの所見から拘束性障害と同時に混合性障害の存在を思わせる所見が得られた。これらの症例に十分な説明と感染症対策を指導し、悪化予防を図る。そこで、すでに治療群とされ、指導されている管理検診グループのXPを調べ直しその20%を呼吸要注意者として、いわゆる「呼吸教室」を開設し年々60例の参加（Table）と20例を前後する悪化要入院を発見。この中から多数の身体障害者も認定させ、さらにHOTにつながる症例も発見された。実技に呼吸リハを加えたこの形の呼吸教室は今や全国保健所を中心として100カ所以上におよぶ。名古屋市A保健所を例にあげると、73名（男52・女21）が参加し、呼吸教室の内容は、①検査（胸部XP、換気機能測定、SpO₂測定）、②日常生活など一般的注意—医師から、③呼吸リハビリテーション実技指導—PTまたは保健師から、④全員懇談会、質疑応答、⑤個人診断、⑥呼吸手帳の交付であった。指導区分としては、①問題なし4名、②要精検（肺機能検査を含む）6名、③要指導（呼吸リハを含む）6名、④要医療（HOT開始を含む）22名、⑤HOTそのまま継続23名、⑥現在の指導そのまま継続12名であった。

まとめ

肺結核後遺症患者の高齢化と共に呼吸不全を呈する患者が増加した。そこで保健所における肺結核治療後の管理検診群より呼吸教室対象者を選び、1980年から保健所で呼吸教室を実施し成果をあげてきた（Table）。肺結核後遺症の今後の対策としては、①合併症を持つ高齢者対策、②患者教育を重視し、機能低下を呼吸リハビリとHOTで予防する、③そのために呼吸教室などを充実し、活用する、④行政には身障者の福祉と治療に力を入れてもらう、⑤一方患者団体と連携して共同作業を行う、などがあげられる。以下に肺結核後遺症の問題点と対応をあげる。

肺結核後遺症の問題点と対応

Table Participants in patient education programs (Chigusa Health Center 1988)

| | Year | 77 | 79 | 80 | 81 | 82 | 83 | 84 | 85 | 86 | 87 | Option |
|------------------------------------|------|-------|-------|-------|-------|-------|------|------|-------|-------|------|---------------|
| Registered and high risk cases | | 1,066 | 1,087 | 1,027 | 1,025 | 1,111 | 943 | 944 | 1,063 | 1,013 | 999 | |
| Cases with disturbed lung function | | 189 | 213 | 213 | 213 | 213 | 213 | 208 | 191 | 244 | 258 | |
| Extracted rate | | 17.7 | 19.6 | 20.7 | 19.8 | 19.2 | 22.6 | 22 | 18 | 24.3 | 25.8 | |
| Candidates for patient education | | — | — | 106 | 100 | 148 | 148 | 98 | 120 | 161 | 162 | |
| Participants | | — | — | 45 | 13 | 67 | 44 | 66 | 40 | 67 | 59 | Total 401 |
| Rate of presence | | — | — | 42.5 | 13 | 45.3 | 29.7 | 67.3 | 33.3 | 41.6 | 36.4 | Mean 38.6% |
| Month | | — | — | Nov. | Jul. | Nov. | Aug. | Nov. | Oct. | Nov. | Nov. | |

- ①高齢者対策：合併症
- ②適切な診断と指導：機能低下を呼吸リハビリとHOTで予防
- ③糖尿病を含め今後重症結核をつくらない
- ④患者教育：呼吸教室の充実

- ⑤行政の対応：身障者への福祉と治療
 - ①から⑤については、呼吸リハビリとHOTが主役
- ⑥患者団体と医師の連携と協同作業：COPDを中心に呼吸器病学会発足

————— The 80th Annual Meeting Symposium —————

STATE OF THE ART: SEQUELAE OF TUBERCULOSIS

Chairpersons: ¹Kazuko MACHIDA and ²Ryoji MAEKURA

Abstract Sequela of tuberculosis (TB sequela) is defined as the state with various secondary complications after healing of TB, such as chronic respiratory failure (CRF), cor pulmonale or chronic pulmonary inflammation. Pathophysiology of TB sequelae is consisted of disturbed pulmonary function, CRF, sleep disorder and pulmonary hypertension. In addition, secondary pulmonary infection with mycosis or nontuberculous mycobacteriosis (NTM) is difficult to be controlled.

The issue of "chronic respiratory failure in patients with post-tuberculosis lung disorder— historical view and clinical" was presented by Dr Iwanaga. He demonstrated the overview of tuberculosis sequelae and compared the clinical course between with and without previous surgical intervention in patients with domiciliary oxygen therapy. In the NHO Toneyama National Hospital, the 10 years survival rate of TB sequelae patients with domiciliary oxygen therapy has been improving to over 70%. It seemed to be achieved to the goal of respiratory care for chronic respiratory failure caused by post-tuberculosis lung disorder. The mean age of these patients was consequently elevated to 72 years old. Most patients have required the health care service in their daily life. However, in post-tuberculosis patients, the grading of official respiratory disability was acknowledged as a lower level than that in COPD patients. Furthermore, there are many cases whose long-term care insurance has been unavailable. It could be argued that the public health care service for patients with TB sequelae should be improved. The strategy to improve the prognosis of survival has been shown by Dr Hiraga and Dr Tsuboi.

Dr Hiraga presented "Order made pulmonary rehabilitation". It is that appropriate pulmonary rehabilitation according to the pathophysiology of individual patients based on the results of cardiopulmonary exercise testing, improves his or her prognosis. Dr Tsuboi presented "Noninvasive positive pressure ventilation" which can improve long-term survival and rescue the patients from acute deterioration. However, this strategy has not become popular in Japan. We would argue that the pulmonary rehabilitation strategy for patients with tuberculosis sequelae should be recommended.

Dr Tatsumi presented "Pathophysiology and therapeutic strategies of pulmonary hypertension and sleep disorder

breathing in TB sequelae". He summarized that oxygen desaturation during sleep combines with pulmonary hypertension, so therapy of sleep oxygen desaturation can improve pulmonary hemodynamics and prognosis of patients with TB sequelae.

Treatment of aspergillosis and NTM, especially MAC has remained difficult in spite of various efforts. Dr Ogawa presented "Medical intervention in pulmonary aspergillosis and NTM", especially related to blood level of CAM.

Dr Ouchi presented "Surgical intervention in pulmonary aspergillosis and NTM" on his six year's experience. In summary, Dr Miwa proposed some important points for the management of patients with TB sequelae. These are constructed of management of elderly patients with complications, adequate diagnosis of disturbance and education of pulmonary rehabilitation to prevent worsening, administrative correspondence to welfare and treatment of the disabled, and cooperation with various patient parties.

1. Chronic respiratory failure in patients with post-tuberculosis lung disorder— Historical view and clinical survey: Tomoaki IWANAGA (NHO Fukuoka-Higashi Medical Center)

Prior to emergence of effective agents, surgical procedures including thoracoplasty and lung resection were once popular for managing pulmonary tuberculosis. Collapse procedures such as artificial pneumothorax were also performed. These treatment, though unfortunately, lead to chronic respiratory failure because of deterioration of lung function in several decades. Clinical survey, underwent from 1998 through 2001 in national hospital network, of patients with newly-introduced domiciliary oxygen for this disorder revealed the different clinical course with or without previous surgical intervention.

2. Order made pulmonary rehabilitation: Toru HIRAGA, Ryoji MAEKURA and Seigo KITADA (Department of Pulmonary Medicine, NHO Toneyama National Hospital)

We have been carried out cardiopulmonary exercise testing (CPET) in order to perform pulmonary rehabilitation (PR) appropriately and safely. In patients with tuberculosis sequelae (TBS), $\dot{V}O_2$, \dot{V}_E , V_T , and O_2 -pulse at peak exercise were significantly lower, $PaCO_2$ was significantly higher, and PaO_2 -

Slope ($\Delta P_{aO_2}/\Delta \dot{V}O_2$) was significantly steeper than those in patients with COPD during CPET. Low peak $\dot{V}O_2$, high $\dot{V}_E/\dot{V}O_2$, and steep P_{aO_2} -slope were significant poor prognostic predictors.

The 6-minute walking distance and Borg scale were significantly improved by PR. The improvement of these parameters did not differ between TBS and COPD patients with a similar exercise capacity. The survival time of patients with TBS was significantly prolonged by PR. Especially, the effectiveness of PR for the survival of patients with poor prognosis (i.e. patients with steeper P_{aO_2} -slope) was clearly clarified. We also demonstrated that non-invasive positive pressure ventilation (NPPV) improved not only arterial blood gases but also $\dot{V}_E/\dot{V}O_2$. So, the combination of PR and NPPV could be useful for improvement of the survival prognosis and QOL in patient with tuberculosis sequelae.

Order made PR, appropriately programmed according to accurate assessment for patients' impairments, can give relief from dyspnea and increases exercise performance in patients with TBS. Consequently, PR can improve his or her prognosis.

3. Noninvasive positive pressure ventilation in post-tuberculosis patients: Tomomasa TSUBOI (Department of Respiriology, NHO Minami-Kyoto National Hospital)

There is sufficient clinical evidence to justify the use of long-term NPPV in patients with restrictive thoracic disease including post-tuberculosis. In those patients, long-term NPPV can improve their arterial blood gases and symptoms, reduce their hospital stay, and increase their QOL. Using T mode in long term NPPV can increase their survival rate more than using ST mode. For RTD patients, NPPV can also decrease rates of endotracheal intubation and reduce rates of mortality, in their acute exacerbation (NPPV success rate is more than 90% in our experience).

4. Pathophysiology and therapeutic strategies of pulmonary hypertension and sleep disordered breathing in sequelae of pulmonary tuberculosis: Koichiro TATSUMI, Tetsuya SAKUMA, Takayuki KURIYAMA (Department of Respiriology, Graduate School of Medicine, Chiba University) Yuka SASAKI (Department of Chest Medicine, NHO Chiba-East National Hospital) Tsukasa YAMAMOTO (Department of Internal Medicine, Chiba Rosai Hospital)

Sequelae of pulmonary tuberculosis are often associated with sleep disordered breathing, pulmonary hypertension and dyspnea on exertion, mainly due to constrictive and obstructive pulmonary impairments. Generally, pulmonary hypertension is deteriorated by hypoxemia due to sleep disordered breathing and exercise. Pulmonary hypertension is usually associated with a decrease in cardiac output and tissue oxygenation, and as a result, the decreased cardiac output and tissue oxygenation may further deteriorate the degree of desaturation during exercise and increase the magnitude of dyspnea on exertion, that is so called a vicious cycle. In this

presentation, pathophysiology and therapeutic strategies are evaluated on the basis of previous studies in COPD and sequelae of pulmonary tuberculosis.

Regarding pulmonary hypertension in sequelae of pulmonary tuberculosis, the first question is whether pulmonary hypertension at rest or during exercise is related to the prognosis or health status. The previous study suggested that the patients group, who had pulmonary hypertension, showed worse prognosis compared with those, who had not. Then, the answer is possibly yes. The second question is whether any kind of therapy such as oxygen inhalation, NPPV or drug therapy to pulmonary hypertension could improve the prognosis or health status. We have shown that the pulmonary hemodynamics had been improved by home oxygen therapy in patients with sequelae of pulmonary tuberculosis. Then the answer is also possibly yes.

Regarding sleep disordered breathing in sequelae of pulmonary tuberculosis, the first question is whether sleep hypoxemia itself, associated with sleep disordered breathing, is related to the prognosis or health status. The previous studies about the influence of sleep desaturation on prognosis in patients with COPD suggested that multiple factors, including sleep desaturation, may be related to prognosis. Then, the answer is probably no. The second question is whether any kind of therapy such as oxygen inhalation, NPPV or drug therapy to sleep oxygen desaturation could improve the oxygen desaturation. The answer is definitely yes, because sleep oxygen desaturation is not due to sleep apnea in patients with sequelae of pulmonary tuberculosis. The third question is whether sleep oxygen desaturation is related to the progression of pulmonary hypertension in sequelae of pulmonary tuberculosis. The answer is possibly yes, because hypoxic pulmonary vasoconstriction could be one of the factors in the development of pulmonary hypertension. The fourth question is whether the therapy to sleep oxygen desaturation could prevent the progression of pulmonary hypertension. The previous study suggested that home oxygen therapy had improved the degree of pulmonary hypertension. Then, the answer is possibly yes.

5. (1) Pulmonary aspergillosis and non-tuberculous mycobacteriosis as sequelae of tuberculosis: Kenji OGAWA, Osamu TARUMI (Department of Pulmonary Medicine, NHO Higashi Nagoya National Hospital) Shu TAGA (Department of Pulmonary Medicine, Matsunami General Hospital)

As infectious sequelae of tuberculosis, we examined the result of treatment for non invasive aspergillosis (NIPH) in our hospital, and also studied non tuberculous mycobacteriosis (NTM).

52 out of 59 (88%) NIPA patients had pulmonary tuberculosis history. Cure rate of NIPA was below 20%, in spite of various treatment recently available. New treatment strategy is keenly required.

In the questionnaire survey of NTM in National Hospital Organization, half of the acid fast bacteria positive patients

under the treatment proved to be NTM. Only 14% of these patients had pulmonary tuberculosis history. Those secondary NTM patients had a tendency to respond slow to the treatment. From a relationship between the therapeutic efficacy and the classification of disease, MIC, and blood CAM level, it was suggested that a good treatment result was obtained in case of mild chest roentogen feature, MIC lower value, and higher blood CAM level.

5. (2) Surgical intervention in pulmonary aspergillosis and nontuberculous mycobacteriosis as sequelae of tuberculosis: Motofumi OUCHI (Department of Thoracic Surgery, NHO Minami Yokohama National Hospital)

1) Pulmonary mycosis: Pulmonary aspergilloma is a pulmonary mycosis that is often formed as a complication to tuberculosis sequelae. Forty-four cases of aspergilloma treated surgically during the six years in our hospital were investigated. Cases of aspergilloma that developed as a complication to tuberculosis sequelae are reported: about 85% of these cases were complications to the tuberculosis sequelae.

2) Non-tuberculous mycobacteriosis: Cases of complication with non-tuberculous mycobacteriosis are often experienced after treatment of tuberculosis. Fifty-six cases of non-tuberculous mycobacteriosis treated surgically in our hospital were investigated: the rate of elimination of bacteria in the 6 years was 44/46 (95.7%).

Special comment: Management of tuberculosis sequelae from

now on: Taro MIWA (Miwa Clinic)

To prevent worsening, we selected cases in the risk of chronic respiratory failure from old chest films of patients with healed tuberculosis foci. Annually about sixty patients participated in patient education programs in the health center since 1980. From these experiences I propose some important points for the management of patients with TB sequelae. These are constructed of management of elderly patients with complications, adequate diagnosis of disturbance and education of pulmonary rehabilitation to prevent worsening, administrative correspondence to welfare and treatment of the disabled, and cooperation with various patient parties.

Key words: Sequela of tuberculosis, Chronic respiratory failure, Pulmonary rehabilitation, Long-term oxygen therapy (LTOT), Noninvasive positive pressure ventilation (NPPV), Pulmonary hypertension, Sleep disordered breathing, Pulmonary aspergillosis, Nontuberculous mycobacteriosis (NTM), Quality of life, Prognosis

¹Department of Pulmonary Medicine, National Hospital Organization (NHO) Tokyo National Hospital, ²Department of Pulmonary Medicine, NHO Toneyama National Hospital

Correspondence to: Kazuko Machida, Department of Pulmonary Medicine, NHO Tokyo National Hospital, 3-1-1, Takeoka, Kiyose-shi, Tokyo 204-8585 Japan.

(E-mail: sayaka@tokyo.hosp.go.jp)