

COPD 患者の運動時および運動後の前頭前野の 酸素化動態と注意機能に関する研究 — 酸素吸入効果の検討 —

	大阪市立大学大学院	藤 本 繁 夫
(共同研究者)	同	小 林 茂
	同	吉 川 貴 仁
	同	織 田 恵 輔
	同	平 田 一 人

Effects of Exercise-induced Hypoxemia on Attentional Function and Prefrontal Cortex Oxygenation in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease — Influence of Oxygen Inhalation —

by

Shigeo Fujimoto, Shigeru Kobayashi, Takahiro Yoshikawa,
Keisuke Orita, Kazuto Hirata,
Osaka City University, Graduate School of Medicine
Department of Sports Medicine

ABSTRACT

Aim of this study was to examine the effects of the exercise while breathing O₂ or compress air (in a randomized and single blind fashion) on attentional function and prefrontal cortex oxygenation responses in fourteen patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Tissue oxygenation index (TOI) and oxygenated hemoglobin (oxy-Hb) of the prefrontal cortex were measured by Near-Infrared Spectroscopy. The attentional function determined by Trail Making Test (TMT) was significantly improved from 95.6 ± 18.7 (at rest) to 83.9 ± 15.9 seconds (post-exercise) with the increase of oxy-Hb on compress air inhalation. However, the

improvement of attentional function in two cases with the thickness of carotid artery intima was not observed. TMT has improved significantly to 85.2 ± 19.5 seconds with the increase of TOI in the prefrontal cortex on O₂ inhalation, however further improvement of attentional function is not allowed by exercise on oxygen inhalation. From these results, attentional function in patients with COPD is related to the factor of the carotid atherosclerosis in addition to exercise induced-hypoxemia.

要 旨

運動誘発性低酸素血症 (EIH) を有する 14 例の慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 症例に運動時に伴う前頭前野の酸素化能と運動後の注意機能に及ぼす効果, さらに酸素吸入の影響について検討した。

COPD 患者の安静時の注意機能 (TMT) は 95.6 ± 18.7 秒と低下していたが, AT 強度の運動に伴い, 酸素化ヘモグロビン (oxy-Hb) の増加に伴って, 注意機能は 83.9 ± 15.9 秒に有意に改善した。しかし頸動脈内膜-中膜厚 (IMT) により頸動脈の硬化がみられる 2 症例では運動中・後の oxy-Hb の上昇が抑制され, 注意機能の改善は認められなかった。3L/分の酸素吸入により前頭前野の組織酸素化能 (TOI) の上昇に伴って TMT は 85.2 ± 19.5 秒に有意に改善したが, 酸素吸入による運動では, 注意機能のさらなる改善は認められなかった。

以上より, COPD 患者の注意機能は, 運動に伴う SpO₂ の低下に加えて, 脳内の酸素化能の動態に影響する頸動脈硬化が関与する。この影響は酸素吸入によるさらなる効果は認められなかった。

緒 言

慢性閉塞性肺疾患 (Chronic Obstructive Pulmonary Disease ; COPD) はタバコの煙を主とする有害物質を長期に吸引することにより生じる肺の慢性炎症性疾患である。COPD の本邦の有病率は 8.6% で, 40 歳以上の患者数は約 530

万人, 70 歳以上では 210 万人いると推測され¹⁾, 2008 年度の死因別死亡順位では 10 位になり, 今後も喫煙習慣に伴って増加する傾向にある。一方, 65 歳以上の高齢者は人口の 22.7% に増加し, 認知機能に障害のある人は 169 万人に認められている。今後, わが国の高齢化の人口推移を考えると, COPD の増加と認知機能障害に伴う諸問題は大きな社会問題となることが予想される。

COPD は気道狭窄と肺の過膨張を特徴とする慢性の肺疾患で, 運動時に換気障害が増強するため呼吸困難感を訴えて運動中断することが多い^{2, 3)}。また, 肺胞壁の崩壊を伴う肺気腫ではガス交換障害のために運動時に低酸素血症が強く現れるようになる⁴⁾。これらの換気障害とガス交換障害のため運動が制限されてくると, 歩行をはじめトイレ, 洗面, 入浴などの日常生活活動 (activities of daily living ; ADL) が障害されてくる。一方, COPD の原因としてタバコ煙などの有害物質の吸入により, 気道や肺胞に生じる好中球による炎症性変化が主要因とされている⁵⁾。この炎症性変化は低酸素血症で修飾され, neurotoxic に働いたり, 血管内皮障害を介して全身の動脈硬化として作用する⁶⁾。その一つとして高次脳機能にも影響があると考えられる。脳は体重の数パーセントしかない臓器であるが, 酸素の消費は体全体の 20% にも及ぶことから, 酸素摂取の主役である呼吸機能の低下に伴って脳機能は障害されやすい⁷⁾。特に脳内の酸素の感受性が強い海馬領域の血流量が認知機能に関与していること

が報告されている⁸⁾。

日常臨床において COPD 患者の行動を観察していると、独特な行動様式を示す症例を経験する。少しの時間も待ってられない、注意が散漫となったり、あせって行動をしてしまう、指導した内容の理解が乏しく、すぐに忘れてしまうといった高次脳機能の障害がみられ、特に注意機能が低下していることが多い。我々は中等度の障害を持つ COPD 患者を対象に、Mini-Mental State Examination (MMSE) による認知機能検査を施行し、25%に認知機能障害が認められること、さらに運動時の低酸素血症の存在と ADL の活動性の低下が認知機能低下に関与していることを報告した⁹⁾。さらに、COPD 患者の認知機能の障害には慢性の低酸素血症や脳血液の環流が低下していることが関係しており、その細項目として、注意機能の低下、理解力の低下、記憶と学習障害などが報告されている¹⁰⁻¹²⁾。

そこで本研究では、運動誘発性低酸素血症 (exercise-induced hypoxemia; EIH) を有する COPD 患者に注目して、運動に伴う前頭前野の酸素化能の動態を検索するとともに、同患者の注意機能に及ぼす頸動脈硬化の影響を検討する。さらに酸素吸入による運動がこれらの要因や注意能力に与える影響を検討する。

1. 研究方法

1.1 対象

本学医学部附属病院の呼吸器外来に通院する 60 歳以上の COPD 患者で、内科的標準治療がなされ、症状が安定している COPD 患者 14 例 (男性 13 例, 女性 1 例), 平均年齢 72.5 ± 8.5 歳を対象とした。対象者は Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) の病期分類の軽症 1 例, 中等症 8 例, 重症 4 例, 最重症 1 例であった (表 1)。また健常人 6 例 (平均年齢 59.3 ± 4.5 歳) を対照とした。

本研究は大阪市立大学医学研究科の倫理委員会の承認 (承認番号 1795) を得て臨床研究として実施した。対象者には事前に口頭と文面にて研究内容と方法を説明し同意書を得た。

1.2 研究プロトコール

検査のプロトコールは、圧縮空気かまたは 100%酸素の吸入気を鼻カニューラにより 3 L / 分の流量で吸入しながら以下の運動負荷検査を施行した。すなわち、20 分間の座位による安静時に注意機能の評価として Trail Making Test (TMT) 検査を 2 回施行した。続いて運動は、リカンベント式エルゴメーター (三菱社製 :

表 1 COPD 患者の体格, 肺機能緒量, 運動能力と頸動脈内膜 - 中膜厚

症例	年齢	性	GOLD	BMI	VC	% VC	FEV1.0	% FEV1	安静時 SpO2	6MWT	総頸動脈	内頸動脈	分枝部	3 平均
	y/o			Kg/m ²	L	%	L	%	%	m	mm	mm	mm	mm
1	67	男	II	18.70	3.1	99.7	1.27	69.0	96	420	0.8	0.8	3.1	1.56
2	62	男	II	26.00	5.6	146.4	1.96	84.0	97	559	0.9	0.8	2.0	1.23
3	71	男	I	18.40	3.1	104.3	2.07	118.0	98	650	0.8	1.6	0.7	1.03
4	83	男	II	19.10	3.2	107.8	0.87	55.4	96	443	1.8	0.8	0.8	1.13
5	70	男	II	16.30	2.7	80.9	1.45	75.0	97	537	0.8	0.8	0.7	0.77
6	76	男	II	26.70	3.2	104.5	1.12	64.4	94	410	0.8	0.8	3.6	1.73
7	71	男	II	21.80	3.1	104.0	1.15	67.6	96	490	4.4	0.8	2.4	2.53
8	60	女	III	17.10	2.6	107.0	0.85	31.0	94	425
9	83	男	II	23.10	2.9	101.8	1.10	72.2	91
10	74	男	III	26.90	3.2	62.0	2.48	35.0	94	300
11	74	男	III	20.40	3.6	69.0	1.18	43.0	96	535
12	60	男	II	26.40	3.7	106.0	1.66	55.0	96	450
13	77	男	III	22.00	2.4	71.0	1.10	42.0	92	405
14	87	男	IV	24.20	1.2	47.0	0.49	26.0	93	260
平均	72.5			21.94	3.1	93.7	1.34	59.8	95	453	1.47	0.91	1.90	1.43
1SD	8.5			3.71	0.9	25.1	0.54	24.4	2.0	157	1.34	0.30	1.20	0.58

GOLD : Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, BMI : Body Mass Index, VC : Vital Capacity, FEV1.0 : Focd Expiratory Volume, 6MWT : six minute during walk test, . : not tested

Strength Ergo) を用いた定常負荷運動を採用し、負荷の強度は事前にランプ負荷による運動負荷検査により決定した被験者の嫌氣的解糖閾値 (Anaerobic Threshold; AT) レベルか、それとも運動が維持できる AT レベル以下のワット数 (平均 26.8 ± 20.0 ワット) で1分間に50回転のペースで10分間行った。運動終了3分後と6分後にTMT検査を施行した。続いて吸入気を変更して30分間の休憩の後、同様に2回目の安静時から運動負荷検査を行い、運動前と運動後3分と6分にTMT検査を施行した。なお、1回目、2回目の吸入気の順はランダムに割り付け、被験者には知らせないシングル・ブラインド法にて施行した。

1.3 測定項目

今回使用したTMTによる方法は、注意機能の評価として信頼性と妥当性がすでに確認されている^{13,14)}。実際の検査では、鹿島ら¹⁵⁾が作成した日本語版TMTのPart1を用いた。この測定は横A4用紙にランダムに書かれた25個の円の中に、「1から25」の数字が記されている。これを「1-2-3-4」のように、に鉛筆で線をつなぎ、開始から終了までの時間をストップウォッチにて計測した。なお、課題はできるだけ速く行うように指示をした。さらに順番を間違えた場合にはすぐさま測定者が指摘し、正しいところから続けることとした。

安静時および運動中、運動後の前頭前野の酸素化動態は、浜松ホトニクス社製の2チャンネルの近赤外線分光分析装置NIRO-200(Near-Infrared Spectroscopy; NIRS)を用いた。このNIRSの機種では、3波長(775nm, 810nm, 850nm)の近赤外光を光路長24cm(4cm×6倍)に設定して、modified Beer-Lambert法¹⁶⁾により、脳内の酸素化ヘモグロビン(oxy-Hb)、脱酸素化ヘモグロビン(deoxy-Hb)と組織酸素化能(Tissue Oxygenation Index; TOI)を測定した。測定部位

は国際10/20法に基づき、注意機能に関係していることが報告されている前頭前野に対応した前額部の左右2箇所(Fp1, Fp2)を同時計測した¹⁷⁾。全ての計測ではプローブの隙間から光が入るのを防ぐために、プローブの上から伸縮性のある布を装着し、さらにアーチファクトを軽減させるため被験者には試験中はできるだけ安静を保ち、頭部をなるべく動かさず、一点を見つめるように指示をした。

また運動中の酸素飽和度(oxygen saturation; SpO2)はオキシメータにより、心拍数(heart rate; HR)はフクダ電子社製:Dyna Scope-3140により連続測定した。

後日、症状の安定している時に、肺機能はスパイロメータにより測定し、運動耐容能は6分歩行検査(six minute during walk test; 6MWT)により評価した。

脳動脈硬化の指標としての頸動脈内膜-中膜厚(Intima Media Thickness; IMT)は頸動脈エコーにより、総頸動脈、内頸動脈、分枝部のIMTを測定し、各部の最大値を平均してmean IMT値として評価した。

1.4 統計

COPD患者と健常人の年齢、BMI、肺機能緒量、6MWT、IMTおよび各TMT時間は平均値±1SDで表示した。CAおよび酸素吸入時の安静時と運動後のTMTは対応のあるt検定を用いて群間比較の検討をした。また前頭前野のTOIも同様に対応のあるt検定で比較検討したが、運動後のoxy-Hbは安静時からの変化量で表示した。いずれも5%未満で有意と判定した。

2. 研究結果

2.1 酸素吸入による注意機能の影響

COPD症例の圧縮空気吸入中の安静時のTMT値は平均 95.6 ± 18.7 秒であったが、酸素吸入中の

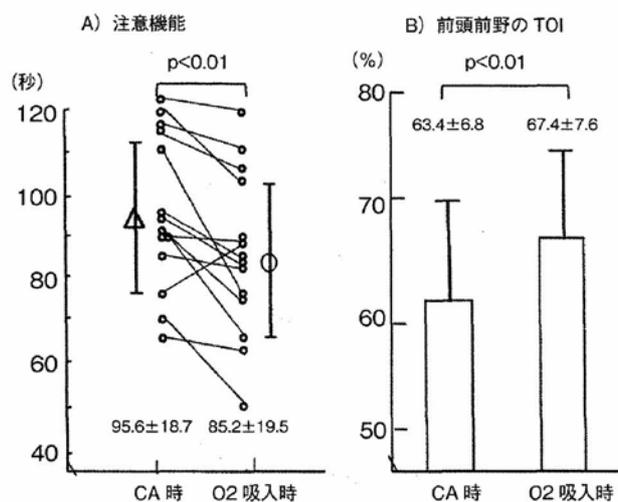


図1 COPD患者の安静時のA) 注意機能, B) 前頭前野の組織酸素化能 (TOI) の比較 (圧縮空気吸入時と酸素吸入時で比較する)

安静時には 85.2 ± 19.5 秒に有意 ($P < 0.01$) に改善した。また、圧縮空気吸入中の安静時の SpO2 は $95.0 \pm 2.0\%$ 、前頭前野の組織酸素化濃度 (TOI) 値は $63.4 \pm 6.8\%$ であった。一方、酸素吸入中の SpO2 は $95.2 \pm 2.0\%$ と変わらなかったが、前頭前野の TOI は $67.4 \pm 7.6\%$ に有意 ($P < 0.01$) な改善を示した (図 1)。

2.2 空気呼吸下での運動による注意機能変化 COPD 症例の圧縮空気呼吸下では、安静時

表 2 COPD 患者の圧縮空気吸入時と酸素吸入時の安静時と運動後の Trail Making Test 値 (秒)

症例	CA 安静時	CA 運動後	O2 安静時	O2 運動後
1	116	110	111	107
2	69	60	50	60
3	75	67	86	60
4	90	84	89	91
5	110	90	76	73
6	96	105	85	83
7	64	68	62	60
8	95	86	83	91
9	118	96	104	108
10	115	98	107	89
11	90	65	66	62
12	92	81	75	79
13	123	94	118	120
14	86	70	81	77
平均	95.6	83.9	85.2	82.9
1SD	18.7	15.9	19.5	19.4

CA: 圧縮空気吸入時, O2: 酸素吸入時

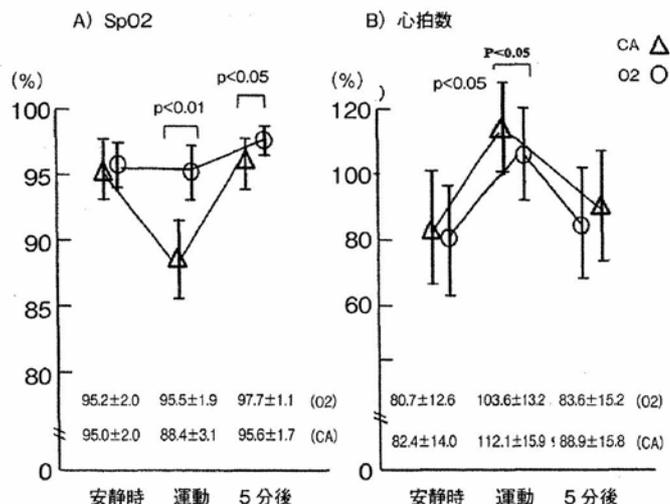


図2 COPD患者のA) 末梢血の酸素飽和度 (SpO2), B) 心拍数の安静時、運動中と運動後の変化 (圧縮空気と酸素吸入の有意差を示す)

SpO2 は $95.0 \pm 2.0\%$ から運動時には $88.4 \pm 3.1\%$ に低下したが、運動後では $95.6 \pm 1.7\%$ に回復した。心拍数も 82.4 ± 14.0 拍/分から 112.1 ± 15.9 拍/分に増加したが、運動後では 88.9 ± 15.8 拍/分に回復していた (図 2)。

圧縮空気呼吸下での運動に伴う oxy-Hb 濃度の動態を図 3 左に示す。図 3A の症例 1 では運動に伴い oxy-Hb は上昇し、運動後も安静時に比べ高いレベルを示した。健常人では全例このパターンを示し、oxy-Hb 濃度の上昇の程度はより顕著であった。しかし図 3B の症例 7 では運動時でも oxy-Hb 濃度は上昇せず不変であった。一方、図 3C の症例 4 では逆に運動に伴い oxy-Hb は低下したが、運動後は安静時に比べ上昇し、安静時よりは高い値を示した (図 3)。

圧縮空気吸入下での注意機能は安静時の TMT は 95.6 ± 18.7 秒から運動後 83.9 ± 15.9 秒に有意 ($p < 0.01$) に改善した。一方、前頭前野の oxy-Hb レベルは安静時から $2.82 \pm 2.00 \mu\text{mol/L}$ に有意 ($p < 0.001$) に上昇したが、TOI は $63.4 \pm 6.8\%$ から $62.9 \pm 6.4\%$ と有意な変化は示さなかった (図 4)。

一方、健常人では圧縮空気吸入下での注意機能

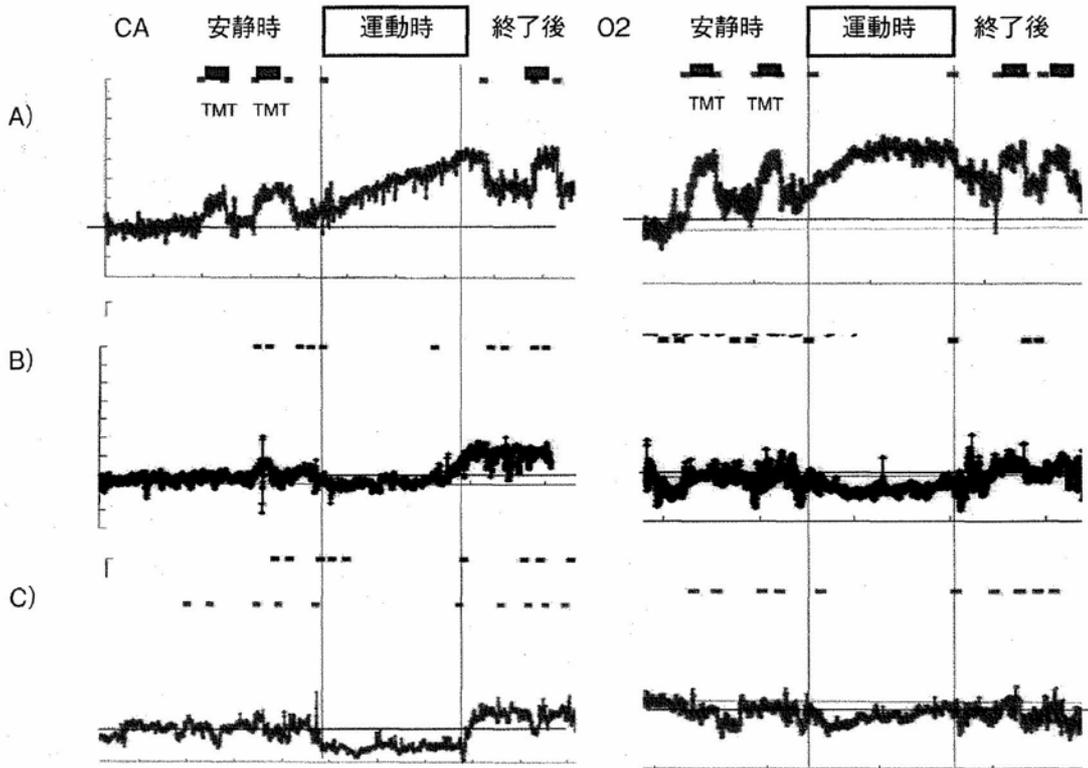


図3 COPD患者の圧縮空気と酸素吸入時での運動中・後の酸素化ヘモグロビン (oxy-Hb) 濃度の動態
A) 症例1, B) 症例7, C) 症例4を示す

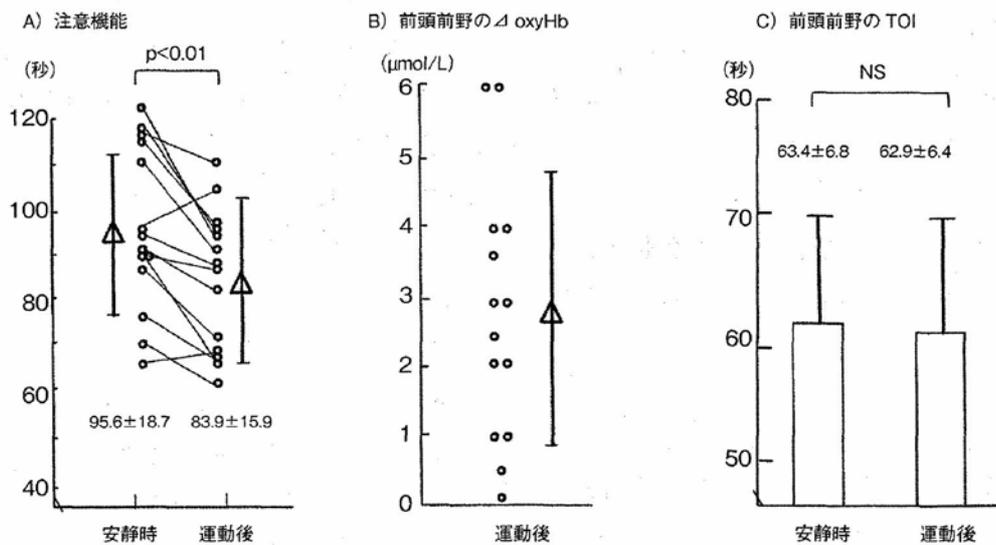


図4 COPD患者の圧縮空気吸入時の運動に伴う A) 注意機能,
B) 前頭前野の酸素化ヘモグロビン (oxy-Hb) 濃度の安静時からの変化量, C) 組織酸素化能 (TOI)
(安静時と運動後の有意差を示す)

は安静時 62.2 ± 10.1 秒から運動後 50.5 ± 9.5 秒に有意 ($p < 0.01$) に改善した (表3)。一方、前頭前野の oxy-Hb レベルは安静時から $4.66 \pm 1.03 \mu\text{mol/L}$ に有意 ($p < 0.001$) に上昇したが、TOI は $68.1 \pm 5.7\%$ から $68.3 \pm 4.9\%$ と有意な変化は示

さなかった。

2.3 酸素吸入下の運動による影響

酸素吸入下での運動では、SpO2 は安静時 $95.2 \pm 2.0\%$ から運動時でも $95.5 \pm 1.9\%$ に保たれ、

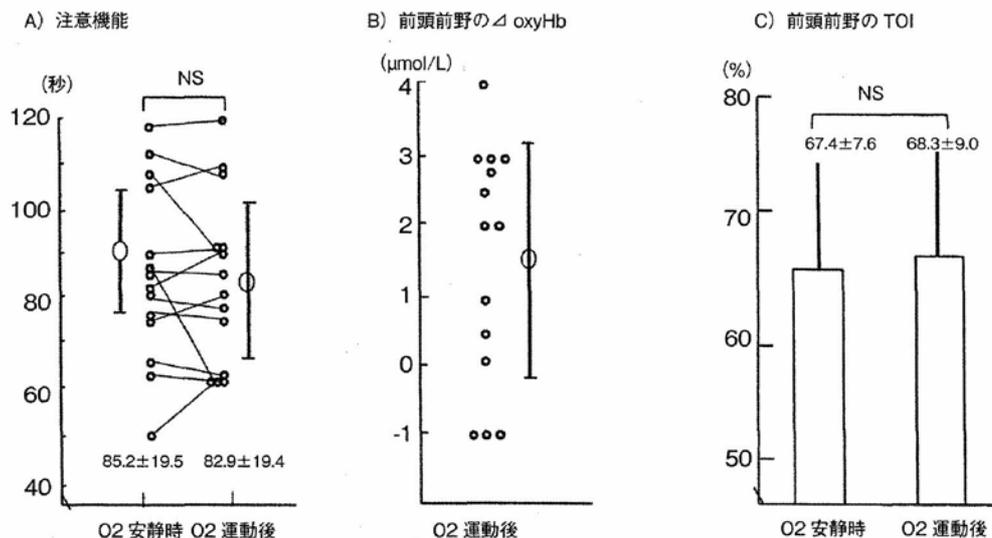


図5 COPD患者の酸素吸入時の運動に伴うA) 注意機能, B) 前頭前野の酸素化ヘモグロビン (oxy-Hb) 濃度の安静時からの変化量, C) 組織酸素化能 (TOI) (安静時と運動後の有意差を示す)

表3 健常人の圧縮空気吸入時と酸素吸入時の安静時と運動後の Trail Making Test 値 (秒)

対象	年齢	CA 安静時	CA 運動後	O2 安静時	O2 運動後
1	63	67	46	62	71
2	56	68	49	54	42
3	54	54	48	50	43
4	56	65	62	59	58
5	64	73	61	73	50
6	63	46	37	50	42
平均	59.3	62.2	50.5	58.0	51.0
1SD	4.5	10.1	9.5	8.8	11.6

CA: 圧縮空気吸入時、O2: 酸素吸入時

運動後でも $97.7 \pm 1.1\%$ と維持されていた。心拍数は 80.7 ± 12.6 拍/分から 103.6 ± 13.2 拍/分に増加し、運動後では 83.6 ± 15.2 拍/分と圧縮空気呼吸時に比べ少ない心拍数で運動していた (図2)。

酸素吸入下での運動に伴う oxy-Hb 濃度の動態を図3右に示す。図3Aの症例1では運動時の oxy-Hb は圧縮空気下と比べより十分な上昇パターンを示した。図3Cの症例4では酸素吸入による運動により oxy-Hb 濃度は上昇したが、図3Bの症例7では酸素吸入による運動時でも oxy-Hb 濃度の改善は見られなかった (図3)。

酸素吸入下での注意機能は、安静時 TMT は 85.2 ± 19.5 秒から運動後も 82.9 ± 19.4 秒と変わら

なかった。一方、前頭前野の oxy-Hb レベルは安静時から $1.50 \pm 1.73 \mu\text{mol/L}$ と有意 ($p < 0.01$) に上昇したが、TOI は $67.4 \pm 7.6\%$ から $68.3 \pm 9.0\%$ とさらなる改善は認められなかった (図5)。

2.4 運動による注意機能 (TMT) の改善の程度と IMT との関係

圧縮空気呼吸下での運動により、運動後の TMT は改善したが、その改善の程度 Δ TMT (運動後の TMT - 運動前の TMT) と mean IMT は有意 ($p < 0.05$) な正の関係が認められた (図6)。

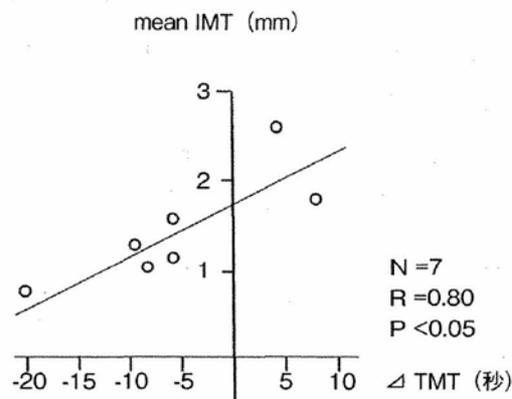


図6 頸動脈内膜-中膜厚 (IMT) と圧縮空気吸入時の運動に伴う注意機能の改善の程度 (Δ TMT) との関係

3. 考 察

今回の成績では、COPD 患者の安静時の注意機能は低下していたが、AT 強度の運動に伴い、酸素化ヘモグロビン (oxy-Hb) の増加に合わせて、注意機能は改善した。しかし頸動脈内膜 - 中膜厚が肥厚した頸動脈硬化がみられる症例では運動中・後の oxy-Hb の上昇が抑制され、運動後の注意機能の改善は認められなかった。一方、酸素吸入により、前頭前野の組織酸素化能 (TOI) の上昇に伴って安静時の注意機能は改善した。しかし酸素吸入による運動時では、前頭前野の oxy-Hb の上昇は認められるも、TOI は酸素吸入の安静時から上昇したままで、注意機能のさらなる改善は認められなかった。

一般に COPD 患者では認知機能が低下している症例が多い^{6,7)}。特にその細目として、注意力の欠損、記憶障害とモチベーションの低下が特徴である^{10-12,18)}。我々も COPD 患者に MMSE 検査を行い、25%の症例に認知機能障害が認められたこと、またその細目の中でも特に注意機能が低下していたことを報告してきた⁹⁾。この注意機能の評価には数々の方法があるが、今回は注意の選択機能や転換性を評価する尺度として広く評価され、また信頼性と妥当性がすでに報告されている^{13,14)} Trail Making Test (TMT) を用いて評価した。その結果、COPD 患者の安静時の注意機能は TMT で 95.6 ± 18.7 秒と健常人の 62.2 ± 10.1 秒に比べて延長していた。また COPD 症例では運動に伴って SpO₂ は低下するが、運動後の TMT は 83.9 ± 15.9 秒に有意な改善がみられた。この運動後の注意機能の改善は今回の健常人でも同様の改善が認められた。先行研究では、COPD 患者を対象にした一過性の運動により、認知機能が改善する報告がみられる¹⁹⁾。そのメカニズムとして、脳血流量の増加、中枢神経系の興奮、Neuro-transmitter の放出²⁰⁾ などの要因

が報告されている。一般に運動により大脳皮質の運動野や前頭前野での神経活動が活性化するが、同部での血流の増加に伴って oxy-Hb が上昇することが報告されている²¹⁾。我々は健常者を対象に AT 強度で 10 分間の運動を行い、運動中の注意機能が改善したこと、さらに注意機能の改善の程度は oxy-Hb 濃度の上昇の程度と関連していたことを報告した²²⁾。今回の COPD 患者を対象にした結果でも、NIRS の測定により前頭前野の組織酸素化能 (TOI) は 63% 程度で変わらなかったが、運動中・後の oxy-Hb 濃度の上昇が認められたことは、高齢の COPD 患者でも運動に伴い前頭前野の血流の増加に伴って運動後の注意機能が改善したものと推測される。しかし、頸動脈の内膜 - 中膜厚が増加していた 2 例 (症例 6, 7) では、運動後も oxy-Hb 濃度の上昇が認められなかった (図 3)。そのため運動後の注意機能は安静時に比べ改善しなかったと推測される。このことより運動中の脳血流の動態には、頸動脈硬化の要因が大きく関与していることが示唆された。

次に酸素吸入による注意機能への影響について考察する。一般に COPD 患者、特に肺気腫患者では肺に換気・血流の不均等分布によりガス交換障害が生じるため、安静時でも低酸素血症になる症例が多い²⁾。この低酸素血症は血管の内皮細胞の障害を介して、全身の臓器・組織に影響するが、その中の一つとして脳への機能障害も含まれる^{6,11)}。先行研究でも、COPD 患者では健常人よりもオッズ比にして 2.42 倍程度に認知機能の障害が認められること²³⁾、この認知機能の低下には低酸素血症が影響していることが多く報告されている²³⁻²⁵⁾。さらに、COPD の重症度によって認知機能の障害の程度が強くなること²⁶⁾、また 6 年以上の長い経過により認知障害が強くなること²⁷⁾、さらに在宅酸素療法を行うことにより、認知機能が改善することが報

告されている²³⁾。しかし、一方では COPD 患者の認知機能の障害は PaO₂ の値との相関は弱いという報告もある^{7,18)}。また低酸素血症のある同患者に対して、30%の酸素吸入をおこなったがコンピュータを用いた運動タスクには影響しなかった報告²⁸⁾もあり、認知障害と全身の低酸素血症の関連性はまだ確立はしていない。

今回の結果では、3 L / 分の酸素吸入により安静時の注意機能は TMT で 95.6 ± 18.7 秒から 85.2 ± 19.5 秒に有意に改善した。この要因として、安静時の酸素吸入中では SpO₂ は $95.2 \pm 2.0\%$ と変わらなかったが、前頭前野の組織酸素化能 (TOI) が安静時 $63.4 \pm 6.8\%$ から $67.4 \pm 7.6\%$ に上昇したことが関与していると推測される。酸素吸入による運動では、図 3C の症例 4 に示すように、運動中の oxy-Hb 濃度は上昇を示す。この症例は mean IMT が 1.13mm の軽度の頸動脈内膜 - 中膜の肥厚にとどまったため、酸素吸入中の運動時では、SpO₂ の改善に伴って脳内の酸素化能が改善したと推測される。しかし図 3B の症例 7 では、mean IMT が 2.53 mm と頸動脈肥厚がある症例では酸素吸入により SpO₂ が上昇しても脳内の組織酸素化能には影響しなかったと推測される。

酸素吸入による運動後の注意機能は、酸素吸入時の安静時と比べ、有意な改善は認められなかった。運動後の oxy-Hb 濃度は空気呼吸時ほどではないが上昇するが、TOI は $68.3 \pm 9.0\%$ と安静時に比べて変わらなかった。このことは COPD 患者の注意機能の改善には、酸素吸入と運動の併用によるさらなる相加効果は認められないことを示している。COPD 患者の注意機能に及ぼす酸素吸入による運動の効果に関しては、酸素吸入の時間的要因、酸素流量、運動時間や強度などの多要因が関与しているものと考えられ、今後の検討が望まれる。

4. 結 論

COPD 患者の安静時の注意機能は低下していたが、AT 強度の運動に伴い、酸素化ヘモグロビン (oxy-Hb) の増加に合わせて、注意機能は改善した。しかし IMT により頸動脈の硬化がみられる症例では運動中・後の oxy-Hb の上昇が抑制され、運動後の酸素負債の回復も不十分で、運動後の注意機能の改善は認められなかった。一方、3 L / 分の鼻カニューラによる酸素吸入により、前頭前野の組織酸素化能 (TOI) の上昇に伴って安静時の注意機能は改善した。しかし酸素吸入による運動時では、前頭前野の oxy-Hb の上昇は認められるも、TOI は酸素吸入の安静時から上昇したままで、注意機能のさらなる改善は認められなかった。

謝 辞

本研究を遂行するに当たり、研究助成を賜りました財団法人石本記念デサントスポーツ科学振興財団に心から深謝いたします。また本研究の実施にあたり、運動負荷検査に参加していただいた患者の皆様、また健常対象者になっていただいた教授の先生方に感謝いたします。

文 献

- 1) Fukuchi Y., Nishimura M., Ichinose M., et al.: COPD in japan: the Nippon COPD Epidemiology study. *Respirology*, 9: 458-65 (2004)
- 2) Kurihara N., Fujimoto S., Terakawa K., et al.: Exercise performance and limiting factors in patients with chronic lung diseases. *Osaka City Medical Journal*, 35:129-139 (1990)
- 3) O'Donnell DE., Lam M., Webb K.A.: Spirometric correlates of improvement in exercise performance after anti-cholinergic therapy in COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 160:542-549 (1999)
- 4) Kurihara N., Fujimoto S., Terakawa K., et al.: Prediction of PaO₂ during treadmill walking in

- patients with COPD. *Chest*, 31:328-332 (1987)
- 5) Stockley R.A.: Neutrophils and the pathogenesis of COPD. *Chest*, 121:151 S-5S (2002)
 - 6) Dodd J.W., Getov S.V., Jones P.W.,: Cognitive function in COPD. *Eur. Respir. J.*, 35:913-922 (2010)
 - 7) Grant I., Heaton R.K., McSweeney A.J., et al.: Neuropsychologic findings in hypoxemic chronic obstructive pulmonary disease. *Arch. Intern. Med.*, 142:1470-1476 (1982)
 - 8) Pereira A.C., Huddleston D.E., Brickman A.M., et al.: An in vivo correlate of exercise-induced neurogenesis in the adult dentate gyrus. *PNAS.*, 104:5638-5643 (2007)
 - 9) 小林茂, 藤本繁夫 他: 慢性閉塞性肺疾患患者の認知機能と肺機能, 酸素飽和度および活動レベルとの関係. 理学療法学. 印刷中(2013)
 - 10) Incalzi AR, et al : Verbal memory impairment in COPD an original model of cognitive decline. *Chest*, 112:1506-1513(1997)
 - 11) Ortapamuk H., et al: Brain perfusion abnormalities in chronic obstructive pulmonary disease: Comparison with cognitive impairment. *Ann. Nucl. Med.*, 20: 99-106 (2006)
 - 12) Fix A.J., Golden C.J., Daughton D., et al.: Neuropsychological deficits among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Neurosci.*, 16: 99-105 (1982)
 - 13) Heilbronner R.L, Henry G.K., Buck P. et al: Lateralized brain damage and performance on trail making A and B, digit span forward and backward, and tpt memory and location. *Arch. Clin. Neuropsychol.*, 6:251-258 (1991)
 - 14) Tombaugh T.N. : Trail making test A and B : noemative data stratified by age and education. *Arch. Clin. Neuropsychol.*, 19: 201-214 (2004)
 - 15) 日下隆 : 近赤外線分光法はどのように利用されているか脳内酸素化: 循環動態の観察. 体育の科学, 51: 522-526 (2001)
 - 16) Cope M., Delpy D.T, Reynolds E.O. ea al.: Methods of quantitating cerebral near infrared spectroscopy data. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 222: 183-189 (1988)
 - 17) Masako K., Chikafumi S., Tomoki K., et al.: Increase in prefrontal cortex blood flow during the computer version trail making test. *Neuropsychico biology*, 58: 200-210 (2008)
 - 18) Prigatano G.P., Parsons O., Wright E., et al.: Neuropsychological test performance in mildly hypoxemic patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Consult. Clin. Psychol.*, 51: 108-116 (1983)
 - 19) Emery C.F, Honn V.J., Frid D.J. at al.: Acute effects of exercise on cognition in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 164:1624-1627(2001)
 - 20) Chaouloff F. : Effects of acute physical exercise on central serotonergic systems. *Med. Sci. Sports Exerc.*, 29: 58-62 (1997)
 - 21) Bhambhani Y., Maikala R., Farag M., et al.: Reliability of near-infrared spectroscopy measures of cerebral oxygenation and blood volume during handgrip exercise in nondisabled and traumatic brain-injured subjects. *Journal of Rehabilitation Research & Development*, 43: 845-856 (2006)
 - 22) 織田恵輔, 小林茂, 藤本繁夫, 他 : 運動中の脳血流と注意機能の関係. 体力科学, 61: 313-318 (2012)
 - 23) Thakur N., Blanc P.D., at al.: COPD and cognitive impairment: the role of hypoxemia and oxygen therapy. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 5: 263-269 (2010)
 - 24) Etnier J., Johnston R., Dagenbach D. et al.: The relationships among pulmonary function, aerobic fitness, and cognitive functioning in older COPD patients. *Chest*, 116: 952-961 (1999)
 - 25) Hung W.W., Winsivesky J.P., Siu A.L., et al.: Cognitive decline among patients with COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 180:134-137 (2009)
 - 26) Grant I., Prigatano GP., Heaton RK., et al.: Progressive neuropsychologic impairment and hypoxemia. Relationship in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch. Gen. Psychiatry*, 44:999-1006 (1987)
 - 27) Hung W., Wisnivesky J.P., Siu A.L. et al.: Cognitive decline among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 180:134-137 (2009)
 - 28) Pretto J.J., Mcdonald C.E.: Acute oxygen therapy does not improve cognitive and driving performance in hypoxaemic COPD. *Respirology*, 13:1039-1044 (2008)