



慢性閉塞性肺疾患患者の肺機能及び運動時肺循環動態に及ぼす気管支拡張剤吸入効果の検討

田中, 勝治

(Citation)

神戸大学医学部紀要, 58(1/2/3):67-75

(Issue Date)

1997-12

(Resource Type)

departmental bulletin paper

(Version)

Version of Record

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/00177383>



慢性閉塞性肺疾患患者の肺機能及び 運動時肺循環動態に及ぼす気管支拡張剤吸入効果の検討

神戸大学医学部内科学第一講座（指導：横山光宏教授）

田 中 勝 治

（平成9年10月6日）

要 約

慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者における気管支拡張剤吸入の肺機能及び運動時肺循環動態に及ぼす効果を検討するため、臨床的に安定したCOPD患者12例を対象に β_2 刺激剤であるプロカテロール（P）及び抗コリン剤であるイプラトロピウムブロマイド（I）の吸入併用時の肺機能測定を行った。P、Iいずれの吸入でも有意の1秒量（FEV₁）の改善を示した。併用効果については、Iの60 μ g吸入によりFEV₁は最大となった（ 0.84 ± 0.32 [平均 $\pm$ SD] $\rightarrow 1.14 \pm 0.39$ L）が、Pを20 μ g追加吸入しても有意な増加はなく併用効果を認めなかった。対象12例のうちinformed consentの得られた6例に右心カテーテル検査を施行し、仰臥位エルゴメーターによる運動負荷での肺循環動態をPの20 μ g吸入前後で測定した。安静時の肺循環動態はP吸入前後で変化を認めなかった。P吸入により運動後の平均肺動脈圧（mPAP）、右室一回拍出仕事係数（RVSWI）の上昇度が抑制され[mPAP: $43.7 \pm 4.4 \rightarrow 34.8 \pm 3.9$ mmHg ($p < 0.005$), RVSWI: $32.2 \pm 8.5 \rightarrow 24.7 \pm 5.0$ g $\cdot$ m/m² ($p < 0.01$)], 一回換気量（V_T）は増加した[$970 \pm 156 \rightarrow 1152 \pm 235$ mL ($p < 0.05$)]。以上、COPD患者における気管支拡張剤の吸入は肺機能を改善させ、運動時肺高血圧の程度を軽減し右心負荷を減弱させた。これは気管支拡張剤吸入の気管支拡張効果による換気効率改善とそれによるauto-PEEP改善の寄与が推測された。

緒 言

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) は主として喫煙によって生じる不可逆的な慢性閉塞性肺疾患である。不可逆的な慢性疾患に対する治療的介入では時間的並びに空間的な改善が求められる。すな

わち、時間的な改善とは治療による予後の改善であり、空間的な改善とは現状における生活の質（QOL）の改善である。

COPDは病態の進行とともに続発性肺高血圧をきたし、さらには肺性心となる。したがって、肺性心の進展を防止することがCOPD患者の予後にとって重要な課題である。運動時COPD患者の平均肺動脈圧（mean pulmonary artery pressure; mPAP）の上昇の程度は著しく^{1,2)}、肺高血圧、右心不全への進展に悪影響を与える。そのため肺高血圧の治療には酸素吸入³⁾及び種々の血管拡張剤^{4,5,6)}の投与が試みられている。ところでCOPDの肺機能に対する気管支拡張剤吸入効果については有効性が認められている^{7,8,9,10)}が、運動時肺循環動態に及ぼす効果についてはあまり知られていない。そこでCOPD患者12例に対し吸入療法として β_2 刺激剤であるプロカテロール（P）及び抗コリン剤であるイプラトロピウムブロマイド（I）の吸入による肺機能に及ぼす効果を評価すると共に、informed consentの得られた6例に対しP吸入による運動時肺循環動態及び換気諸量への効果について検討した。

対象及び方法

臨床的に安定した心疾患を合併しないCOPD患者12例（平均年齢 67.7 ± 6.0 歳）、男9例、女3例を対象とした（Table 1）。COPDの診断は病歴、理学的所見、胸部CT検査、肺機能検査所見、血液検査所見などで総合的に行った。P及びIの吸入併用試験についてはPを0, 15, 30分に各々20, 10, 10 μ g、次いでIを90分に40 μ g、定量噴霧式吸入器（metered dose inhaler; MDI）にて吸入し、肺機能をミナト社製スパイロメーターAS 1500にて0, 15, 30, 60, 90, 120, 150, 180分に測定した。別日にIを0, 30

Key words: 慢性閉塞性肺疾患, 気管支拡張剤, 肺機能, 肺循環動態, 運動負荷試験

Table 1. Anthropometric data of pulmonary function test in 12 patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)

Male		9
Female		3
Age	(years)	67.7±6.0
VC	(L)	2.50±0.81
%VC	(%)	81.7±25.0
FEV ₁	(L)	0.95±0.32
FEV ₁ /FVC	(%)	41.8±8.4
RV/TLC	(%)	53.3±11.5
%TLC	(%)	97.1±11.2
%DL _{CO}	(%)	47.5±16.0
DL _{CO} /VA	(mL/min/mmHg/L)	2.08±0.78

Definition of abbreviations: VC=vital capacity; %VC=percent of vital capacity for predicted value; FEV₁=forced expiratory volume in one second; FVC=forced vital capacity; RV=residual volume; TLC=total lung capacity; %TLC=percent of total lung capacity for predicted value; %DL_{CO}=percent of diffusion capacity for carbon monoxide for predicted value; DL_{CO}/VA=diffusion capacity for carbon monoxide per unite volume.

Values are mean±SD.

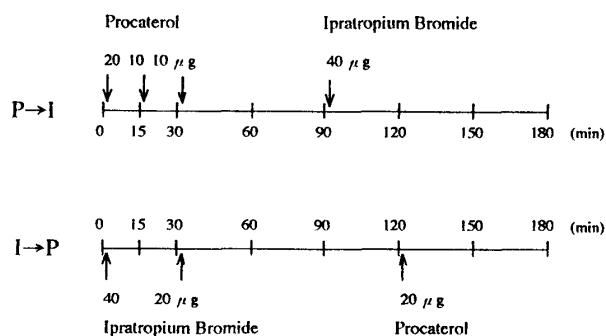


Fig. 1. Protocol for inhalation study. Pulmonary function tests were performed at base line and at 15, 30, 60, 90, 120, 150 and 180 minutes after inhalation. Definition of abbreviations: P=procaterol; I=ipratropium bromide.

分に各々40, 20 μg, Pを120分に20 μg吸入し同様に肺機能を測定した (Fig. 1)。

これらの患者のうち informed consent の得られた6例 (男性4例, 女性2例, 平均年齢62.0±4.6歳) を対象にエルゴメーター運動負荷試験を行った。Table 2に対象者の身長, 体重, 肺機能, 動脈血液ガス分析所見を示した。これらの対象者に, 臥位にて右内頸静脈より8 F-five lumen Swan-Ganz catheterを肺動脈に, またエラスター針を橈骨動脈に挿入留置し, 肺動脈圧 (mPAP), 肺毛細管楔入圧 (mean pulmonary artery wedge pressure; mPAWP), 及び体血圧のモニター下に, シーメンス社製臥位自転車エルゴメーターを用い単一段階運動負荷を6分間行った。負荷量は予めエルゴメーターの試行で6分間持続できる比較的軽度の負荷 (19.2±6.6W) とした。

運動負荷は Fig. 2 のプロトコルに従い実施した。

すなわち, P吸入前の運動 (P-) と P 20 μg吸入30分後の運動 (P+) を30分の休憩をはさんで施行した。換気量および呼気ガス分析はミナト社製 RM 300を用い, 安静時および運動時の呼吸循環動態の諸指標は各々, 安静時 (R) は運動開始直前, 運動時 (E) は運動終了直前の測定値を用いた。また, 運動開始直前及び運動終了直前に, 経右心カテーテル的に混合静脈血を, 橈骨動脈の留置エラスター針より動脈血を採取し, すみやかに IL 社製1303にて血液ガス分析を行った。心拍出量 (cardiac output; CO) は, 前記の動脈血および混合静脈血の血液ガス分析と, 採血時点での酸素消費量 (oxygen consumption; $\dot{V}O_2$) を用い, Fick の原理より算出した。

EXERCISE PROTOCOL

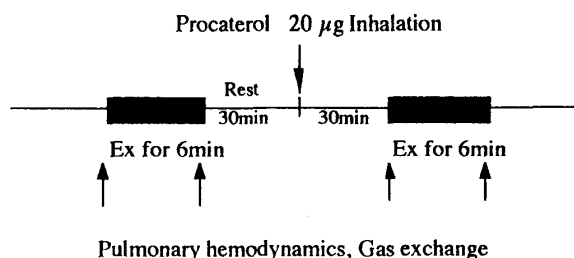


Fig. 2. The protocol for six minutes single stage exercise (Ex) test with a supine bicycle ergometer before and after procaterol inhalation. Blood pressure, heart rate, cardiac output, mean pulmonary artery pressure and mean pulmonary capillary pressure were measured, and blood gas and expired gas were analyzed.

Table 2. Patients profile who underwent exercise

Male		4
Female		2
Age	(years)	62.0±4.6
Height	(cm)	163.5±5.9
Body weight	(kg)	53.4±3.6
VC	(L)	3.10±4.6
%VC	(%)	97.6±21.6
FEV ₁	(L)	1.06±0.29
FEV ₁ /FVC	(%)	37.8±8.2
RV/TLC	(%)	47.1±11.0
%DL _{co}	(%)	40.1±10.5
DL _{co} /VA	(mL/min/mmHg/L)	1.76±0.76
PaO ₂	(mmHg)	77.5±8.2
PaCO ₂	(mmHg)	43.5±8.9

Definition of abbreviations : PaO₂ = arterial oxygen tension ; PaCO₂ = arterial carbon dioxide tension. See legends of Table 1 for further definition of abbreviations.

Values are mean±SD.

P20 μg吸入前及び30分後の肺機能は別の日に測定した。

尚, 各検査24時間前より各種の気管支拡張剤の投与は中止された。

各測定値は平均±SDで示し, 各指標の変化は Students paired t-test で検定し, $p < 0.05$ を有意とした。

結 果

1. P 及び I の MDI 吸入試験

対象12名の P 及び I の吸入による 1 秒量 (forced expiratory volume in one second ; FEV₁) の変化は Fig. 3, Table 3 に示すごとく, P を先に吸入した場合 (P→I) FEV₁ は前値 0.86±0.38L に対し, 15分後より増加し, 90分後 1.12±0.42L にまで増加したが, I の吸入により更に有意の増加がみられ, 150分後 1.18±0.44L ($p < 0.005$) となった。一方, I を先に吸入した場合 (I→P) FEV₁ は前値 0.84±0.32L に対し 15分後より増加し, 120分後に 1.14±0.39L にまで増加したが, その後 P を追加吸入しても増加は認められなかった。尚 P→I の最高値 (150分値) と I→P の最高値 (120分値) には有意差を認めなかった。努力性肺活量 (forced vital capacity ; FVC), 50 % 肺活量位での最大呼気流速 (maximal expiratory flow at 50% of vital capacity ; $\dot{V}_{50}$), 25 % 肺活量位での最大呼気流速 (maximal expiratory flow at 25% of vital capacity ; $\dot{V}_{25}$) は各々 15分後より増加を示したが, (P→I), (I→P) とともに最高値には有意差を認めなかった。

2. 運動負荷試験

i) P20 μg 吸入による FEV₁ の変化

P 20 μg 吸入により FEV₁ は 0.96±0.38L より 1.19±0.38L へと有意の増加 ($p < 0.05$) を示した。

ii) 肺循環動態

Fig. 4, Table 4 に示す如く肺循環動態諸指標は P (−), P (+) とともに運動前値に差はなかったが, 運動負荷により mPAP は P (−) 43.7±4.4mmHg, P (+) 34.8±3.9mmHg となり, P20 μg 吸入によってその上昇程度が有意に抑制された ($p < 0.005$)。m PAWP も運動により上昇したが P (−) 13.7±11.7 mmHg, P (+) 8.8±7.3mmHg と, その上昇の程度は抑制される傾向を示した ($p = 0.059$)。一方, CO の運動による増加程度は P (−), P (+) で差がなく, 肺血管抵抗 (pulmonary vascular resistance ; P VR) についても同様であった。これにより右室一回

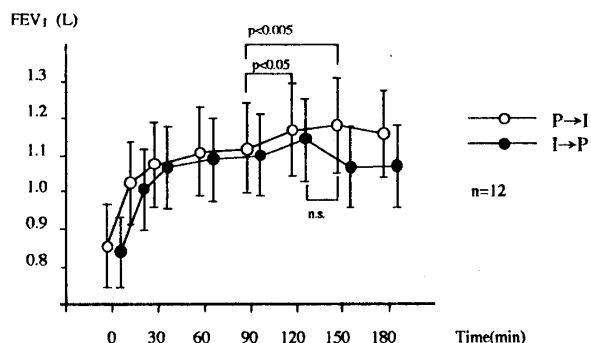


Fig. 3. The FEV₁ changes after sequential inhalation of bronchodilators. Definition of abbreviations : P = procaterol ; I = ipratropium bromide ; n.s. = no significance.

Values are mean±SE.

Table 3. FEV₁ changes after inhalation of procaterol (P) or ipratropium bromide (I)

Time(min)	0	15	30	60	90	120	150	180
FEV ₁ (L)								
P→I	0.86±0.38	1.03±0.39	1.08±0.40	1.11±0.41	1.12±0.42	1.17±0.43	1.18±0.44	1.16±0.41
I→P	0.84±0.32	1.01±0.36	1.07±0.38	1.09±0.39	1.10±0.39	1.14±0.39	1.07±0.37	1.07±0.38

Definition of abbreviations: P=procaterol; I=ipratropium bromide.

Values are mean±SD.

Table 4. Effects of 20 μg procaterol inhalation on the parameters of pulmonary hemodynamics, ventilation and gas exchange at rest and during exercise in six patients with COPD

	P (-)		P (+)	
	REST	EXERCISE	REST	EXERCISE
mPAP (mmHg)	26.7±3.3	43.7±4.4	25.5±2.9	34.8±3.9*
mPAWP (mmHg)	7.8±6.4	13.7±11.7	6.2±6.2	8.8±7.3**
CO (L/min)	5.89±2.40	9.41±3.05	6.54±2.08	8.89±2.33
PVR (dyn·sec/cm ⁵)	270.8±91.7	279.0±171.6	246.0±111.3	268.2±105.9
RVSWI (g·m/m ²)	16.1±4.2	32.2±8.5	16.8±2.8	24.7±5.0*
HR (bpm)	82.2±12.1	109.0±2.0	85.0±14.3	113.5±10.3
PaO ₂ (mmHg)	73.5±15.5	62.7±15.6	68.5±11.6	62.0±14.3
PaCO ₂ (mmHg)	42.1±6.4	44.1±9.0	41.9±6.5	42.9±7.7
$\dot{V}_E$ (L/min)	12.5±4.0	27.3±7.8	11.6±3.2	27.1±5.2
V _T (mL)	651±171	970±156	711±192	1152±235**

Definition of abbreviations: P (-)=the values of parameters without procaterol inhalation; P (+)=the values of parameters with procaterol inhalation; mPAP=mean pulmonary artery pressure; mPAWP=mean pulmonary artery wedge pressure; CO=cardiac output; PVR=pulmonary vascular resistance; RVSWI=right ventricular stroke work index; HR=heart rate; $\dot{V}_E$ =minute volume; V_T=tidal volume. See legends of Table 2 for further definition of abbreviations.

Values are mean±SD.

*p<0.005 compared with the values in exercise between P (-) and P (+).

**p=0.059 compared with the values in exercise between P (-) and P (+).

*p<0.05 compared with the values in exercise between P (-) and P (+).

**p<0.01 compared with the values in exercise between P (-) and P (+).

拍出仕事係数 (right ventricular stroke work index; RVSWI) の増加程度はP (-) 32.2±8.5g·m/m², P (+) 24.7±5.0g·m/m²と有意に抑制された (p<0.01)。

iii) ガス交換

動脈血酸素分圧 (arterial oxygen tension; PaO₂) は運動により低下したが, P (-), P (+) とともに差はなかった。動脈血二酸化炭素分圧 (arterial carbon dioxide tension; PaCO₂) はP (-), P (+) とともに運動前後で有意の変化を認めなかった (Fig. 4, Table 4)。

iv) 換気諸量

運動により分時換気量 (minute ventilation; $\dot{V}_E$) 及び一回換気量 (tidal volume; V_T) は増加したが, $\dot{V}_E$ はP (-), P (+) とともに有意差なく, V_T はP (-) 970±156mL, P (+) 1152±235mLとP20 μg吸入により, その増加程度が有意 (p<0.05) に促進された (Fig. 4, Table 4)。

考 察

COPD 患者の予後及び ADL には, 肺機能^{12,13)} (なかでもFEV₁) 及び肺高血圧^{14,15)} が大きく影響する。まず肺機能面では, COPD は肺泡破壊によって生じており, その病態からすると気道閉塞に対する改善は十分に期待できないものの, 従来よりβ₂刺激剤及び抗コリン剤吸入が一定の効果をあげることが確認されている^{7,8,9,10)}。今回, 我々はβ₂刺激剤 (プロカテロール) 及び抗コリン剤 (イプラトロピウムブロマイド) 吸入のFEV₁改善に対する効果を比較検討した。プロカテロール吸入後ではイプラトロピウムブロマイド吸入の追加効果を認めたが, その逆は認められず, FEV₁の改善はイプラトロピウムブロマイド単独で最大となった。

Douglas⁷⁾ らの報告では, COPD患者のFEV₁はイプラトロピウムブロマイド80 μg吸入により0.58Lから0.73L (p<0.01), サルブタモール200 μg吸入により0.58Lから0.69L (p<0.01) と増加するが, 両者

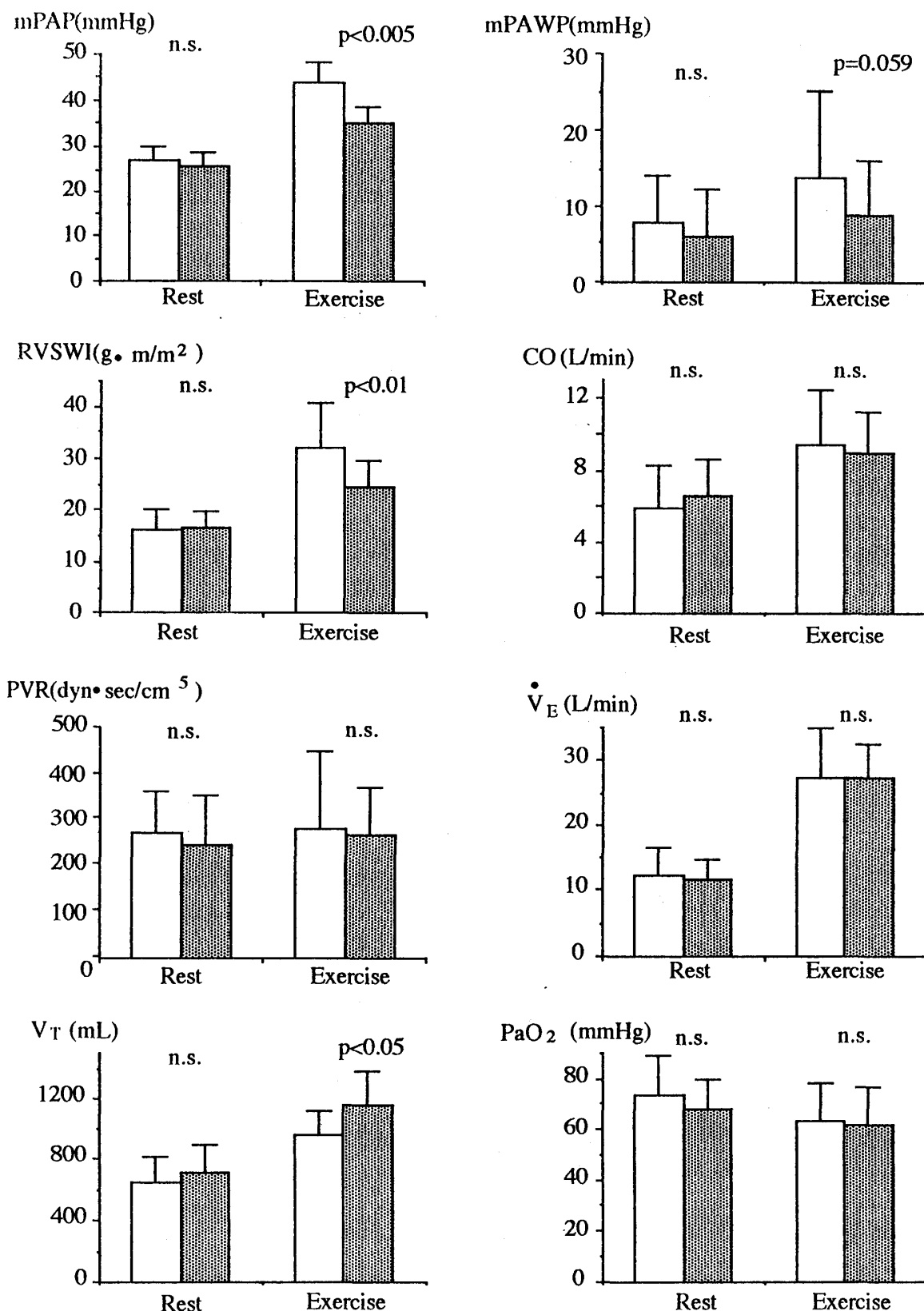


Fig. 4. Effects of β_2 agonist (20 μ g procaterol) inhalation on the parameters of hemodynamics, ventilation and gas exchange during exercise in six patients with COPD. See legends of Table 4 for definition of abbreviations.

□ :before procaterol inhalation;P(-)
 ▨ :after procaterol inhalation;P(+)

の併用により更に有意 ($p < 0.01$) の増加が得られるとしている。また, Petty⁸⁾ らもイプラトロピウムブロマイド $40 \mu\text{g}$ と β_2 刺激剤のアルブテロール $200 \mu\text{g}$ の, それぞれ単独吸入および併用吸入における FEV_1 改善効果を12週間にわたる長期定期吸入治療と比較し, 単独吸入では前値の24~27%, 併用吸入では31~33%改善すると報告している。一方, Gross⁹⁾ らはアトロピン 0.75mg の1時間毎4回吸入により, COPD患者の FEV_1 は $1.19 \pm 0.30\text{L}$ から $1.51 \pm 0.33\text{L}$ まで増加するが, サルブタモール $360 \mu\text{g}$ を追加吸入しても FEV_1 が増加しないことから, アトロピン単独で FEV_1 の最大の改善効果が得られるとしている。それぞれ薬剤, 投与量などが異なるため比較は難しいが, 最近の趨勢では抗コリン剤が β_2 刺激剤と同様あるいはそれ以上の気道拡張効果をもつ^{10, 11, 16)} と言われ, 我々の結果も同様であった。COPDでは気道抵抗が気管支平滑筋のトーンに強く規定されており, これを支配するのが副交感神経である。よって抗コリン剤が有用であると考えられている。また, 1秒量改善を指標とした気道拡張効果において β_2 刺激剤と抗コリン剤の差は僅かであるが, 効果の持続性および心血管系の副作用の少なさからも, 抗コリン剤が推奨されている。次に, 肺高血圧についてみると, COPD患者の安静時 mPAP は比較的軽度であるが, 運動時には著しく上昇することが知られている。佐々木¹⁷⁾ らは仰臥位自転車エルゴメーター多段階負荷 ($58.6 \pm 16.8\text{W}$, 6.8 ± 3.4 分) で $19.0 \pm 3.6 \rightarrow 35.6 \pm 6.9\text{mmHg}$, Burrows¹⁸⁾ らは仰臥位自転車エルゴメーターによる軽度の運動負荷で $25.9 \pm 11.8 \rightarrow 38.3 \pm 14.5\text{mmHg}$ と報告している。COPD患者が肺高血圧を示す理由としては, 肺血管の減少や低酸素性肺血管収縮 (hypoxic pulmonary vasoconstriction; HPV) が考えられている。健常肺では運動時の心拍出量増大に対し肺血管が再開および拡張し, 肺血管抵抗が低下する。このため mPAP の上昇は軽度にとどまるとされる¹⁹⁾。しかしCOPDでは肺血管床減少を生じ代償機構の低下が認められると同時に, HPVの発生により, mPAP 上昇の程度が高度になると考えられている。COPDの肺高血圧に対する治療は酸素吸入や各種血管拡張剤が試みられているが^{3, 4, 5, 6)}, 気管支拡張剤吸入の運動時肺高血圧増悪の抑制効果については知られていない。

そこで我々は, 吸入気管支拡張剤としてプロカテロール (P) を MDI で常用量の2吸入 ($20 \mu\text{g}$) とし, その肺循環動態に及ぼす影響を検討した。酸素吸入や各種血管拡張剤では安静時より mPAP の低下等, 肺循環動態に影響を与えるが, 本研究の P 吸入のみでは血液ガス, 肺循環動態に有意の変動はなく, β_2 刺

激剤の血中移行による影響は無視できるものと考えられた。運動時 mPAP の上昇程度は有意に抑制され ($p < 0.005$), mPAWP の上昇程度も抑制傾向 ($p = 0.059$) を示した。その結果, 右室一回拍出仕事係数の上昇程度も抑制された ($p < 0.01$)。一方, 運動時一回換気量は P 吸入により有意に増えたが ($p < 0.05$), 分時換気量には変化なく, 換気効率の改善がもたらされていた。P 吸入による運動時 mPAP 上昇抑制の要因には, このような換気効率の改善によるものが考えられる。すなわち, Butler²⁰⁾ ら及びその他の研究者達^{21, 22)} の示すように, 運動时分時換気量の増加に伴い air-trapping が増強し, 肺胞気圧が上昇する結果 mPAP と mPAWP の上昇がもたらされる。しかし, P 吸入により末梢気道の閉塞性障害が一部軽減され, 運動时分時換気量の増加に対しても一回換気量の増加に示される換気効率改善により air-trapping の減少がもたらされる。この様な, 運動時に生ずる auto-PEEP のメカニズムの改善が, 運動時 mPAP の上昇程度の改善に重要であるものと推定される。Belman²³⁾ らも, β_2 刺激剤 (アルブテロール) $300 \mu\text{g}$ の吸入により COPD 患者の運動時肺過膨張の程度が軽減されることを示しており, この考えを支持する。また, 末梢気道の換気効率改善による HPV の軽減が, 運動時の mPAP の上昇抑制に関与している可能性もあるが, 今回の検討では肺血管抵抗, 血液ガス所見が P 吸入によっても不変であることより否定的である。

以上, COPD 患者に対する気管支拡張剤吸入療法は, 肺機能面ばかりでなく運動時の肺循環動態においても好影響を与え, 肺高血圧の進展を抑制することが考えられ, COPD 患者の予後の改善に対し有用であると考えられる。

結 語

1. COPD患者12例に対し β_2 刺激剤であるプロカテロール及び抗コリン剤であるイプラトロピウムブロマイドの吸入による肺機能改善効果を評価し, うち6例にプロカテロール吸入の運動時肺循環動態に与える影響を検討した。
2. プロカテロールにて FEV_1 は $0.86 \pm 0.38\text{L}$ から $1.12 \pm 0.42\text{L}$ まで増加し, イプラトロピウムブロマイド追加吸入により $1.18 \pm 0.44\text{L}$ まで更に増加した。逆にイプラトロピウムブロマイドが先の場合, $0.84 \pm 0.32\text{L}$ から $1.14 \pm 0.39\text{L}$ にまで増加したが, プロカテロールの追加効果は認めなかった。
3. プロカテロール吸入により運動時 mPAP は $43.7 \pm 4.4\text{mmHg}$ から $34.8 \pm 3.9\text{mmHg}$ へ, mPAWP は

13.7±11.7mmHgから8.8±7.3mmHgへと抑制された。これには、運動時一回換気量の増加(970±156mLから1152±235mL)による換気効率改善が寄与していると考えられた。

4. 以上より気管支拡張剤吸入は肺機能及び運動時肺循環動態に好影響を与え、COPD患者のADL改善及び予後の面からも有用であると考えられた。

謝 辞

稿を終えるにあたり御指導、御校閲賜りました神戸大学第一内科横山光宏教授、ならびに研究当初より御指導、御助言下さいました神戸大学第一内科前田均講師に深く感謝致します。また、本研究に御協力下さいました神戸大学第一内科共同研究者の先生方に深謝致します。

参考文献

- 1) Riley, R.L., Himmelstein, A., Motley, H. L., Weiner, H.M. & Cournand, A. : Studies of the pulmonary circulation at rest and during exercise in normal individuals and in patients with chronic pulmonary disease. *Am.J.Physiol.*, 152 : 372-382, 1948
- 2) Jezek, V., Schrijen, F. & Sadoul, P. : Right ventricular function and pulmonary hemodynamics during exercise in patients with chronic obstructive bronchopulmonary disease. *Cardiology*, 58 : 20-31, 1973
- 3) Kitchin, A. H., Lowther, C. P. & Matthews, M. B. : The effects of exercise and of breathing oxygen-enriched air on the pulmonary circulation in emphysema. *Clin. Sci.*, 21 : 93-106, 1961
- 4) 藤井英樹, 加堂哲治, 福崎恒 : 慢性閉塞性肺疾患患者の運動時肺循環動態におよぼす酸素及びニトリグリセリンの効果. *日胸疾会誌*, 25 : 1165-1173, 1987
- 5) Gassner, A., Sommer, G., Fridrich, L., Magometschnigg, D. & Priol, A. : Differential therapy with calcium antagonists in pulmonary hypertension secondary to COPD. *Chest*, 98 : 829-834, 1990
- 6) 平島智徳, 平田奈穂美, 松本武敏, 木村孝文, 福田浩一郎, 岳中耐夫, 志摩清 : 慢性肺疾患における酸素, 血管拡張剤の肺循環動態および血液ガスへの効果. *日胸疾会誌*, 30 : 1655-1661, 1992
- 7) Douglas, N.J., Davidson, I., Sudlow, M. F. & Flenley, D.C. : Bronchodilation and the site of airway resistance in severe chronic bronchitis. *Thorax*, 34 : 51-56, 1979
- 8) COMBIVENT Inhalation Aerosol Study Group ; Petty, T.L. et al : In chronic obstructive pulmonary disease, a combination of ipratropium and albuterol is more effective than either agent alone. *Chest*, 105 : 1411-1419, 1994
- 9) Gross, N.J. & Skorodin, M.S. : Role of the parasympathetic system in airway obstruction due to emphysema. *N. Engl.J.Med.*, 311 : 421-425, 1984
- 10) LeDoux, E.J., Morris, J.F., Temple, W.P. & Duncan, C. : Standard and double dose ipratropium bromide and combined ipratropium bromide and inhaled metaprotorenol in COPD. *Chest*, 95 : 1013-1016, 1989
- 11) Koyama, H., Nishimura, K., Ikeda, A. & Izumi, T. : A comparison of the bronchodilating effects of oxitropium bromide and fenoterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*, 104 : 1743-1747, 1993
- 12) Kanner, R.E., Renzetti, A.D., Stanish, W. M., Barkman, H.W. & Klauber, M.R. : Predictors of survival in subjects with chronic airflow limitation. *Am.J.Med.*, 74 : 249-255, 1983
- 13) Burrows, B. : Airways obstructive diseases : pathogenetic mechanisms and natural histories of the disorders. *Med. Clin. North. Am.* 74 : 547-559, 1990
- 14) Weitzenblum, E., Hirth, C., Ducolone, A., Mirhom, R., Rasaholjanahary, J. & Ehrhart, M. : Prognostic value of pulmonary artery pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 36 : 752-758, 1981
- 15) France, A.J., Prescott, R.J., Biernacki, W., Muir, A.L. & MacNee, W. : Does right ventricular function predict survival in patients with chronic obstructive lung disease? *Thorax*, 43 : 621-626, 1988
- 16) 五十嵐毅, 西村正治, 秋山也寸史, 山本真, 小林

秀一, 宮本顕二, 川上義和 : 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, 日胸疾会誌, 31 : 32-36, 1993

- 17) 佐々木信博, 松本博之, 小野寺壮吉 : 慢性閉塞性肺疾患における肺循環障害度の予測. - 重回帰分析による検討 - 日臨生理, 19 : 605-615, 1989
- 18) Burrows, B., Kettel, L.J., Niden, A.H., Rabinowitz, M. & Diener, C.F. : Patterns of cardiovascular dysfunction in chronic obstructive lung disease. N.Engl.J.Med., 286 : 912-918, 1972
- 19) Fishman, A.P. : Pulmonary circulation. Handbook of physiology, Section 3. In : The Respiratory system, Volume 3, ed. by Macklem, P.T., and Mead, J., American Physiological Society, Bethesda, p 93-165, 1986
- 20) Butler, J., Schrijen, F., Henriquez, A., Pulu, J-M. & Albert, R.K. : Cause of the raised wedge pressure on exercise in chronic obstructive pulmonary disease. Am. Rev. Respir. Dis. 138 : 350-354, 1988
- 21) Harris, P., Segel, N., Green, I. & Housley, E. : The influence of the airways resistance and alveolar pressure on the pulmonary vascular resistance in chronic bronchitis. Cardiovasc. Res., 2 : 84-92, 1968
- 22) Wright, J.L., Lawson, L., Pare, P.D., Hooper, R.O., Peretz, D.I., Nelems, J.M., Schulzer, M. & Hogg, J.C. : The structure and function of the pulmonary vasculature in mild chronic obstructive pulmonary disease. Am. Rev. Respir. Dis. 128 : 702-707, 1983
- 23) Belman, M.J., Botnic, W.C. & Shin, J.W. : Inhaled bronchodilators reduced dynamic hyperinflation during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am.J.Respir.Crit.Care.Med.153 : 967-975, 1996

Effects of inhaled bronchodilators on pulmonary function and pulmonary hemodynamics during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)

Katsuji Tanaka

The First Department of Internal Medicine, Kobe University School of Medicine

Director : Professor, Mitsuhiro Yokoyama, M.D.

ABSTRACT

For the patients with COPD, quality of life (QOL) is severely impaired by irreversible airflow limitation and the prognosis is intimately associated with the severity of airflow limitation and pulmonary hypertension which are induced by alveolar destruction provoked by tobacco smoking. Two kinds of inhaled bronchodilator, anticholinergic agents (ipratropium bromide ; IB) and $\beta 2$ receptor stimulants (procaterol ; PR), were examined for the evaluation of the beneficial effects of inhaled bronchodilators on pulmonary function in 12 stable patients with COPD. In addition, pulmonary hemodynamics during exercise before and after inhalation of $20\mu\text{g}$ PR was examined in the six patients of them through the right heart catheterization with supine cycle ergometer.

Both bronchodilators showed significant bronchodilating effects. The time to reach the peak of the improved forced expiratory volume in one second (FEV 1) was superior PR to IB, although the maximal bronchodilating effects were superior IB to PR. Additional inhalation of $40\mu\text{g}$ IB after initial $40\mu\text{g}$ PR showed significant increase of FEV 1 from 1.12 ± 0.42 to $1.18\pm 0.44\text{L}$, but additional inhalation of $20\mu\text{g}$ PR after initial inhalation of $60\mu\text{g}$ IB did not. The results of the effects of inhaled bronchodilator on the pulmonary hemodynamics during exercise showed that the mean pulmonary artery pressure and the right ventricular stroke work index were significantly decreased (43.7 ± 4.4 to $34.8\pm 3.9\text{ mmHg}$, $p<0.05$, and 32.2 ± 8.5 to $24.7\pm 5.0\text{ g}\cdot\text{m}/\text{m}^2$, $p<0.05$, respectively), and tidal volume during exercise was increased from 970 ± 156 to $1152\pm 235\text{ mL}$ ($p<0.05$).

We conclude that bronchodilators, especially anticholinergic bronchodilator, have beneficial effects on the pulmonary function and reduce the severity of pulmonary hypertension and the right ventricular working capacity in patients with COPD. Inhaled bronchodilator to the disabled patients with COPD may improve QOL and the prognosis.