

テーマ : COPD

特集 : COPD 診療における GOLD の位置づけ

COPD の非薬物療法

¹秋田大学医学部保健学科理学療法専攻

²市立秋田総合病院リハビリテーション科

³市立秋田総合病院呼吸器科

塩谷 隆信¹⁾ 佐竹 将宏¹⁾ 高橋 仁美²⁾ 本間 光信³⁾

要旨 GOLDのガイドラインは、2001年4月完成し、2003年7月には改訂版がインターネット上で発表された。GOLDのガイドラインにおいて非薬物療法としては、①リハビリテーション、②酸素療法、③換気サポート、④外科療法の4つが示されている。2003年GOLDのガイドラインでは、リハビリテーションにおいてACCP/AACVPRのガイドラインではB評価であった健康関連QOLの改善がエビデンスAに評価され、C評価であった生存率の改善がエビデンスBとさらに上位に評価された。酸素療法は、ステージIVの最重症COPD患者に対する重要な非薬物療法のひとつで、長期継続、運動時のみ、急性呼吸困難の緩和を目的とする。換気サポートについては、本法が安定期COPD管理の一端を担うことが確信できるエビデンスは得られていない。慢性の高CO₂血症の患者には換気サポートを期待できる場合もあると思われるが、RCTはまだ行われていない。LVRSは、FEV₁<35% 予測値、PaCO₂<45 mmHg、CTスキャン上の顕著な上葉肺気腫、予測値の200%を越える残気量を呈する患者が適応とされる。LVRSは運動能力とQOLを改善し、これらの効果は1年以上持続すると報告されている。FEV₁<20% 予測値およびHRCT上homogenous emphysemaあるいはD_{Lo}<20% 予測値の患者はLVRS後死亡する確率が高く、十分コントロールされた研究報告の結果がわかるまでは、LVRSの汎用は推奨されない。

キーワード：呼吸リハビリテーション、酸素療法、換気サポート、肺容量減少術、全米肺気腫治療試験 (NETT)

pulmonary rehabilitation, oxygen therapy, ventilatory support, Lung Volume Reduction Surgery (LVRS), National Emphysema Treatment Trial (NETT)

はじめに

GOLDのガイドラインは、2001年4月、世界中の専門家を招集して4年の歳月をかけて完成し、2003年7月には改訂版がインターネット上で発表された^{1,2)}。GOLDのガイドラインにおいて非薬物療法としては、①リハビリテーション、②酸素療法、③換気サポート、④外科療法の4つが示されている。本稿では、2003年にアップデートされたGOLDに示されたガイドラインを、1997年に発表されたAmerican College of Chest Physician (ACCP)/American Association of Cardiovascular Pulmonary Rehabilitation (AACVPR)のガイドライン³⁾と対比するとともに、最新の文献を紹介し、GOLDガイドラインにおけるCOPDの非薬物療法ストラテジーについて概説する。

①リハビリテーション

呼吸リハビリテーション(リハ)は、「呼吸器の病気によって生じた障害を持つ患者に対して、可能な限り機能を回復、あるいは維持させ、これにより、患者自身が自立できるように継続的に支援していくための医療である。」^{3,4)}と定義される。呼吸リハの第一目標は、症状を軽

減しQOLを改善し、日常生活活動への身体的、精神的な参加を促すことである。これらの目標を達成するために、呼吸リハではCOPDにおける内科的治療法では十分に対処できない肺以外に関する問題も対象とする。これらの問題には、特にステージII：中等症、ステージIII：重症、ステージIV：最重症COPD患者に影響を及ぼすような、運動機能の失調・低下(デコンディショニング)、社会的孤立、気分の変化(特に抑うつ)、筋疲労、体重減少などが含まれる。それらには複雑な相互関係があるが、連結する過程のどれかひとつを改善すれば、COPDにおける「悪循環」を断ち切ることができ、病状のあらゆる面においてプラスの改善が生じる(図1)。呼吸リハは多数の臨床試験において慎重に評価されており、その効果がGOLDによりまとめられたが、これを1997年ACCP/AACVPRのガイドラインと対比して示した(表1~表4)。

この2つのガイドラインを比較する際に注意しなければならない点は、ACCP/AACVPRのガイドラインではエビデンスレベルが3段階であるのに対して、GOLDのガイドラインでは4段階であり、後者では無作為比較

対照試験 (Randomized controlled trial: RCT) によるエビデンスを、症例数により A および B 評価の 2 つに細分化されている点である (表 1, 表 3)。

2003 年 GOLD のガイドラインで特筆されるべきは、ACCP/AACVPR のガイドラインでは B 評価であった健康関連 QOL (health-related QOL; HRQOL) の改善がエビデンス A に評価された点である。近年、HRQOL が日常生活における個人の機能発達能力に影響を及ぼす程度は、治療の重要な成果であることがますます強く認識されてきている。QOL の概念は、健康とは「身体的、精神的、社会的に完全に良好な状態であって、単に疾病がないというだけではない」という世界保健機構 (WHO)

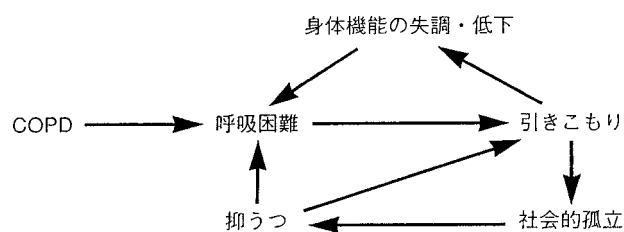


図 1 COPD の身体的、社会的、精神的因果関係 (文献¹⁾より改変引用)

の定義に基づいている⁵⁾。HRQOL は多面的であり、身体的健康、精神的健康、社会的機能、日常の役割活動における機能発揮、全般的な幸福感の 5 つの次元があるとされる⁶⁾。2003 年 GOLD ガイドラインにおいて HRQOL がエビデンス A 評価となった理由のひとつとして、初期の研究ではきちんとした対照群が設けられていないことが多く、エビデンスは非常に低く評価されるという評価法の違いがあげられる。さらに、古い評価法では、面接あるいは単純な質問票が用いられたがその技法および内容は粗雑なものであった。最近では、QOL 評価法は、信頼性、妥当性、感度、再現性が実証されたものが使用されるようになり、こうした評価法が採用されるようになった結果、呼吸リハの研究精度が高くなったこともエビデンスが違った理由として考えられる。

COPD 患者の生存には多くの因子が関係している。患者の年齢とベースラインの FEV₁ が死亡率の最もよい予測因子となっている⁷⁾。禁煙した患者は喫煙を継続している患者に比較してより長生きすることが報告されている⁸⁾。さらに、低酸素血症のある COPD 患者では酸素療法を行うと生存率が改善する⁹⁾¹⁰⁾。従来、呼吸リハ・プログラムで提供される包括的な呼吸ケアは COPD 患者の生存率を改善する可能性があることが示されていた

表 1 エビデンスレベル (GOLD 2003)

エビデンスカテゴリー	エビデンスの根拠	定義
A	無作為化コントロール試験 (RCTs)。多量のデータ。	エビデンスは綿密に計画された RCTs のエンドポイントから得られたものである。これらの RCT はその勧告の対象となる母集団において一貫した結果のパターンを示すものである。カテゴリー A は多くの対象者による多くの研究報告を必要とする。
B	無作為化コントロール試験 (RCTs)。限定された量のデータ。	エビデンスは限定された数の患者による介入療法研究報告、RCTs の事後またはサブグループアナリシス、あるいは RCTs のメタアナリシスのエンドポイントから得られたものである。一般にカテゴリー B は無作為化試験がほとんど存在しない場合、無作為化試験のサイズが小さい場合、あるいは標的母集団とは異なる母集団において行われた場合に適する。あるいは結果が若干一致していない場合に適する。
C	非無作為化試験。観察に基づく研究報告。	エビデンスは非コントロール化あるいは非無作為化試験、または観察に基づく研究報告の結果から得られたものである。
D	GOLD パネルのコンセンサスによる判断。	このカテゴリーはある指導を用意するのに価値を有すると判断されたが、その問題を取り扱う臨床文献が他のカテゴリーに該当すると正当化するには不十分である場合にのみ用いられる。パネルによるコンセンサスは上述の基準に適合しないような臨床経験や知識に基づくものである。

が、今回の GOLD ガイドラインでは、ACCP/AACVPR のガイドラインで C 評価であった生存率の改善がエビデンス B とさらに上位に評価された。

表2 COPD における呼吸リハビリテーションの効果 (GOLD 2003)

効果	エビデンス
運動耐容能の改善	A
呼吸困難の軽減	A
健康関連 QOL の向上	A
入院回数と日数の減少	A
COPD による不安・抑うつ軽減	A
上肢の筋力と持久力トレーニングによる上肢機能の改善	B
効果はトレーニング終了後も持続	B
生存率の改善	B
呼吸筋トレーニングは特に全身運動トレーニングと併用すると効果的	C
心理・社会的介入療法は有用	C

2003 年 GOLD ガイドラインでは、教育プログラム・在宅訪問プログラム、患者適応、喫煙者に対する効果、リハビリ期間、栄養カウンセリングに対する詳細な評価が行われたのも画期的である(表5)。この中では従来あまり注目されていなかった教育プログラムの具体的内容と、BMI 低下が COPD では非常に重要な危険因子であることについて言及した点が注目される。また、個々の改善度と目標とした領域の改善度を定量するうえで、呼吸リハ・プログラム参加前後における各参加者の評価が重要であることが強調され、評価項目として必要な事項が銘記された(表6)。

呼吸リハの運動処方には、Frequency(頻度)、Intensity(強度)、Time(持続時間)、Type(種類): FITT を明らかにする必要がある¹¹⁾。運動に対する不安感・恐怖感の解消、個別性の重視、日常生活上のニーズを把握した運動処方、下肢の運動を中心としたプログラムの立案が重要である。呼吸リハの運動療法の中心となるのはトレッドミルやエルゴメーターを用いた運動強度の強い

表3 エビデンスレベル (ACCP/AACVPR 1997)

エビデンスグレード	定義
A	研究計画や実施要項が整備された対照試験(無作為化の有無は問わず)。
B	観察的研究あるいは対照群をおいた試験から得られた科学的根拠であるが、勧告の証拠としては一貫性が欠けている。
C	入手しうる科学的根拠では一定の見解が導けないか、対照試験ではないため、ガイドラインの勧告は専門家の意見に基づく。

表4 COPD 患者のための呼吸リハビリテーション・ガイドラインに対する勧告と証拠の強さ (ACCP/AACVPR 1997)

構成要素 / 成果	勧告	エビデンス
下肢のトレーニング	下肢のトレーニングは運動耐容量を向上させるので、呼吸リハビリテーションの一貫として推奨される。	A
上肢のトレーニング	筋力と持久力のトレーニングは上肢の機能を高めるので、上肢の運動を呼吸リハビリテーションに含めるべきである。	B
呼吸筋トレーニング	呼吸リハビリテーションで呼吸筋トレーニングをルーチンに行うことを指示するような科学的根拠はない。呼吸筋の筋力が低下したり、息切れがしたりする一部の患者に実施することを検討する。	B
心理社会的、行動的、教育的な構成要素と成果	単独の治療法としての短期的な心理社会的支援の効果を裏付ける証拠はない。長期的な治療は効果が期待される。専門家達の意見は、呼吸リハビリテーションに教育的および心理社会的な支援の構成要素を入れることを支持している。	C
呼吸困難	呼吸リハビリテーションは呼吸困難を改善する。	A
QOL	呼吸リハビリテーションは健康関連 QOL を改善する。	B
医療の利用度	呼吸リハビリテーションによって入院回数や入院日数が減っている。	B
生存率	呼吸リハビリテーションにより生存率の改善が期待される。	C

表5 COPDにおける呼吸リハビリテーションのエビデンス (GOLD 2003)

内容	エビデンス
・教育プログラムと運動トレーニングは1クラス6～8名のクラスで行われる	D
・車椅子の患者では自宅訪問プログラムでは反応が乏しい	A
・MRCでグレード5の呼吸困難患者には効果がない	B
・喫煙継続者は非喫煙者に比べて呼吸リハビリテーションプログラムを完了する可能性が低い	B
・リハプログラムには最低2カ月間必要であり、プログラムを長く続けるほど効果はおおきい	B
・BMIの低下はCOPD患者の死亡率の独立した危険因子である	A

表6 呼吸リハビリテーションの評価項目 (GOLD 2003)

<ul style="list-style-type: none"> ・ 詳細な既往と理学所見 ・ 気管支拡張薬使用前後のスパイロメトリー測定値 ・ 運動能力の評価 ・ 健康状態および息切れによる影響の評価 ・ 筋肉の退縮を示す患者における吸気筋、呼気筋筋力と下肢筋力(例; 大腿四頭筋)の評価
--

すなわち高強度運動療法である¹²⁾。しかしながら、高強度プログラムはその実施回数が少ない低頻度運動となり継続性も低下せざるを得ず、その効果はかえって低くなるという現実がある¹³⁾¹⁴⁾。運動療法の継続性を重視したプログラムは、運動強度を小さく実施頻度を多くした低強度・高頻度運動療法プログラムが現実的である。しかし、低強度運動療法プログラムの有用に関する観察的な研究¹³⁾は散見されるが、RCTによる研究はなく早急に検討されるべき重要な課題であると考えられる¹⁴⁾。

② 酸素療法

酸素療法は、ステージIV：最重症COPD患者に対する重要な非薬物療法のひとつで、長期継続、運動時のみ、急性呼吸困難の緩和を目的とすることがGOLDのガイドラインで示されている。酸素療法の最も重要な目標は、海面レベルでの安静時のベースラインPaO₂を少なくとも8.0kPa(60mmHg)まで高めること、かつ/またはSaO₂を少なくとも90%とすることで、酸素供給が適切に行われることによって生命維持に関わる重要な器官の機能が維持される。また、慢性呼吸不全患者への長期酸素投与(1日15時間以上)は、生存率を高めることが示されている⁹⁾¹⁰⁾。また、血行動態や血液学的特性、運動能力、肺メカニクス、精神状態にも有益な影響をもたらすことが可能である。いくつかの前向き対照比較試験で、酸素療法の主な血行動態への作用は肺高血圧の進行を予防することであることが示されている。長期酸素療法は、全身の敏捷性、運動速度、握力を改善するが、QOLや情緒的な状態への効果は明らかにされていない。長期酸素療法は、通常、以下の所見を示すステージIV：最

重症COPD患者に使用すべきであることが示された。こうしたエビデンスとその他の酸素療法に関するエビデンスまとめて示した(表7)。

③ 換気サポート

換気サポートの種類としては、非侵襲的人工呼吸、非侵襲的陰圧補助呼吸(nPV)、非侵襲的間欠的陽圧人工呼吸(NIPPV)がある。非侵襲的人工呼吸法と侵襲的人工呼吸法はいずれも本質的にはCOPDの急性エピソードの管理と治療を目的としたものであるが、長年にわたり、非侵襲的換気法がステージIV：最重症COPDで慢性呼吸不全のある患者に適応されてきた。これは、胸壁の変形や神経筋障害による別の慢性呼吸不全のある別の慢性呼吸不全に非侵襲的人工呼吸法を使用して良好な結果が得られているためである。換気サポートについて科学的な研究報告がいくつか実施されたが、換気サポートが安定期COPD管理の一端を担うことが確信できるエビデンスは得られていない。慢性の高CO₂血症の患者には換気サポートを期待できる場合もあると思われるが、RCTはまだ行われていない。このなかで今回のGOLDのガイドラインで、換気サポートに関して評価されたエビデンスを表8にまとめて示した(表8)。

終末期COPDを対象とした3カ月間の無作為クロスオーバー試験において従来の換気法とNIPPVを比較した検討では、非侵襲的方法では忍容性が不良で、臨床的および機能的改善もわずかであった。小集団の患者を対象としたNIPPVを長期酸素療法と併用した無作為クロスオーバー試験では、酸素療法単独比較して日中動脈血ガス、合計睡眠時間、睡眠効果、QOL、夜間PaCO₂が有意な改善を示し、NIPPVと長期酸素療法との併用が有用であることが示唆された。しかし、より規模の大きい集団で同様の検討を試みた結果、NIPPVと長期酸素療法の併用は長期効果を改善しなかった。しかし、この研究報告では、集中治療室への入院が減少し、運動能力が改善された。こうしたことから、エビデンスに一致性がないため、長期NIPPVを、慢性呼吸不全を呈したCOPD患者の日常的治療に使用することは推奨されて

表7 酸素療法におけるエビデンス (GOLD 2003)

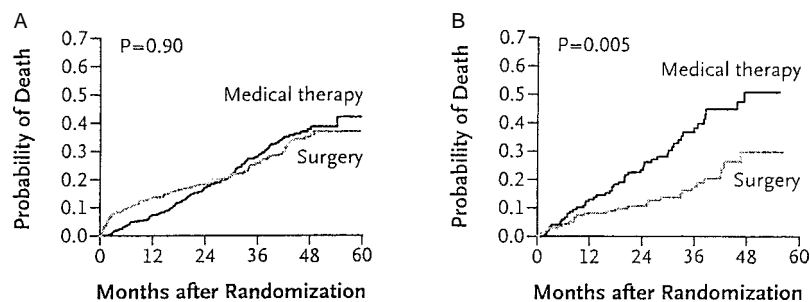
項目	エビデンス
・長期酸素療法はステージ 4 : 最重症 COPD の高 CO ₂ 血症の有無にかかわらず, PaO ₂ が 7.3 kPa (55mmHg) 以下もしくは SaO ₂ が 88% 以下の場合に適応される	A
・長期酸素療法はステージ 3 : 最重症 COPD の PaO ₂ が 7.3 kPa (55mmHg) ~ 8.0 kPa (60mmHg) もしくは SaO ₂ が 89% で, 肺高血圧, うっ血性心不全を示唆する末梢性浮腫, 多血症 (ヘマトクリット > 55%) の所見が場合に適応される	D
・長期酸素療法は, 継続的な酸素療法の基準に適合するか, もしくは運動中に著明な酸素飽和度の低下を示す患者に限られる	C
・自宅に用意した酸素ボンベは生理的, 精神的, それ以外の効果をもたらすのかはわかっていない	C
・安静時海面レベルにて PaO ₂ > 9.3 kPa (70mmHg) であっても, 飛行中に高度の低酸素を発症しないとは限らない	C

表8 換気サポートにおけるエビデンス (GOLD 2003)

項目	エビデンス
・終末期 COPD 患者では, 非侵襲的人工呼吸法 (NIPPV) は, 臨床および機能的改善はわずかである	B
・NIPPV と長期酸素療法の併用は酸素療法単独と比較して, 日中動脈血ガス, 合計睡眠時間, 睡眠効果, QOL, 夜間 PaCO ₂ が有意な改善を示す	B
・NIPPV と長期酸素療法の併用は長期生存率を改善しないが, 集中治療室への入院が減少し, 運動能力が改善する	C

表9 外科療法におけるエビデンス (GOLD 2003)

項目	エビデンス
・肺嚢胞切除術は, 慎重に患者を選択すれば, 呼吸困難の軽減や肺機能の改善に有用である	C
・LVRS は大部分がコントロール不十分な研究報告から, 得られたデータである	C
・肺移植により生活の質 (QOL) と機能性の改善効果がある	C

図2 LVRS後の生存率 (NETT 2003 [文献¹⁹⁾より改変引用)

A. 全患者 (n = 1,218), B. 上葉肺気腫優位, 低運動耐容能群 (n = 290)

いない。しかし, NIPPV と長期酸素療法の併用は, 一部の限られた患者, 特に日中に著しい高 CO₂ 血症を示す患者で有用となる可能性がある。さらに, 終末期 COPD に侵襲的人工呼吸を行うことの妥当性についてはさらに議論される必要がある。また, どのような患者

にとって有益となるかを判断するためのガイドラインはない。終末期医療については, 倫理上の観点から RCT による検討が必ずしも適当でない場合も多く, 換気サポートの効果, 適応に関しては検討すべき課題が多く残されている。

④外科療法

外科療法としては、肺嚢胞切除術、肺容量減少手術 (LVRS)、肺移植の3つが挙げられている。GOLDガイドラインで示されたエビデンスを外科療法におけるエビデンスとして表9に示した(表9)。

LVRSは肺の一部を切除して過膨張を減少させる手術方法で、それにより力学的な有効性が改善され、呼吸筋はより効果的な力を発生するようになる。さらにLVRSにより肺の弾性収縮圧が上昇し、呼気速度が改善する。LVRSの経験が十分である施設では、LVRSの周術期死亡率は5%未満と報告され、大部分が胸骨正中切開あるいは胸腔鏡下手術(VATS)による両側(上部)切除の報告である¹⁵⁾¹⁶⁾。ほとんどの研究報告でFEV₁<35%予測値、PaCO₂<6.0kPaO₂(45mmHg)、CTスキャン上の顕著な上葉肺気腫、予測値の200%を越える残気量を呈する患者が選ばれている。LVRS実施後の平均FEV₁上昇率は32~93%で全肺気量(TLC)低下率は15~20%であった。結果的にLVRSは運動能力とQOLを改善すると考えられ、これらの効果は1年以上持続すると報告されている¹⁵⁾¹⁶⁾。FEV₁<20%予測値およびHRCT上homogenous emphysemaあるいはD_{Lo}<20%予測値の患者はLVRS後死亡する確率が高いためこの治療法では利益が得られないとされた¹⁷⁾。高齢になる程、予測された入院費用を上回る入院費が必要となった。LVRSを推奨するいくつかの報告があるが、LVRSはまだ実験的段階の一時的な手術法である、報告されている結果の大半は、コントロールが不十分な研究報告から得られたデータであり、現在いくつかの大規模多施設間無作為試験が進行中で、LVRSの有効性とコストを従来の治療法を積極的に展開した場合との比較検討が行われている¹⁸⁾。これらの十分コントロールされた研究報告の結果がわかるまでは、LVRSの汎用は推奨されない。

今回のGOLDのガイドラインではこのような見解が述べられたが、上に示された大規模試験である、全米肺気腫治療試験(National Emphysema Treatment Trial; NETT)の結果が2003年5月のN Engl. J. Med.¹⁹⁾に発表された。この報告によると、手術に無作為に割り付けられた患者538例は、内科的治療(呼吸リハ)に割り付けられた540例よりも、運動能力とQOLでより改善が認められる傾向にあったが、平均29カ月の追跡調査期間では、死亡率の低下は認められなかった、しかし、サブグループに分けた二次解析の結果、主に肺上葉に肺気腫があり運動能力が低い患者群では、内科治療群に比較して、死亡のリスクが有意に低く、手術が有益であることが示された(図2)。今回のNETTの知見は、外科手術は内科的治療と比較して、肺上葉の気腫の有無、患者の運動能力でわけると有効な群がある可能性を示唆する

が、この根拠は統計学的有意性としては大きくない。以上に観点から、こうしたサブグループにおける外科手術の有用性に関してはさらなる研究が必要である²⁰⁾。

おわりに

本稿では、COPDにおける非薬物療法について、2003年にアップデートされたGOLDのガイドラインを1997年ACCP/AACVPRのガイドラインと対比して示した。LVRSに関しては2003年5月に報告された全米肺気腫治療試験の成績からも概説した。COPDは骨格筋の疲労・機能障害や低栄養など全身性疾患としての対応が重要であり、本疾患の管理に際しては非薬物療法の果たす役割は大きい。GOLDは5年ごとにRCTで行われた臨床研究をPubMed上で検証して改訂されることになっている。今後は、本邦においてもGOLDのEBMとして採用されるような研究が行われることが望まれる。

文 献

- 1) Fabbri LM, Hurd SS: Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD: 2003 update. Eur Respir J 2003; 22: 1-2.
- 2) Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. NHLBI/WHO workshop report. Bethesda, National Heart, Lung and Blood Institute, April 2001; Update of the Management Sections, GOLD website (www.goldcopd.com) Date updated: July 2003.
- 3) Pulmonary Rehabilitation Joint ACCP/AACVPR Evidence-Based Guidelines, ACCP/AACVPR Pulmonary Rehabilitation Guidelines Panel. Chest 1997; 112: 1363-1396.
- 4) 日本呼吸管理学会/日本呼吸器学会: 呼吸リハビリテーションに関するステートメント. 日本呼吸管理学会雑誌 2001; 11: 321-330.
- 5) World Health Organization: constitution of the World Health Organization; basic documents. Geneva: World Health Organization, 1948.
- 6) Ware E Jr: Standards for validating health measures: definition and content. J Chronic Dis 1987; 40: 473-480.
- 7) Anthonisen NR, Wright EC, Hodgkin JE, et al: Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. Am Rev Respir Dis 1986; 2: 25-30.
- 8) Postma DS, Sliter HJ: Prognosis of chronic obstructive pulmonary disease: the Dutch experience. Am Rev Respir Dis 1989; 140 (suppl): S100-S105.
- 9) Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. Ann Intern Med 1980; 93: 391-398.
- 10) Medical Research Council Working Party. Long-term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Lancet 1981; 1: 681-686.
- 11) 日本呼吸管理学会/日本呼吸器学会/日本理学療法士協会: 呼吸リハビリテーションマニュアル 運動療法 .

- 照林社, 2003.
- 12) Casaburi R, Patessio A, Loli F, et al: Reductions in exercise lactic acidosis and ventilation as a result of exercise training in patients with obstructive lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 9-18.
 - 13) Normandin EA, McCusker C, Connors M, et al: An evaluation of two approaches to exercise conditioning in patients with COPD. *Chest* 2002; 121: 1085-1091.
 - 14) 塩谷隆信, 佐竹将宏, 高橋仁美: COPD 分子病態と治療戦略 分子病態からみた包括的呼吸リハビリテーション. *分子呼吸器病* 2003; 7: 198-206.
 - 15) Cooper JD, Patterson GA, Sundaesan RS, et al: Results of consecutive bilateral lung volume reduction procedures in patients with severe emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112: 1319-1329.
 - 16) Gelb AF, McKenna RJ Jr, Brenner M, et al: Lung function 4 years after lung volume reduction surgery for emphysema. *Chest* 1999; 116: 1608-1615.
 - 17) National Emphysema Treatment Trial Research Group. Patients at high risk of death after lung-volume-reduction surgery. *N Engl J Med* 2001; 345: 1075-1083.
 - 18) Rationale and design of the National Emphysema Treatment Trial (NETT): prospective randomized trial of lung volume reduction surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 118: 518-528.
 - 19) National Emphysema Treatment Trial Research Group. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med* 2003; 348: 2059-2073.
 - 20) Ware JH: The National Emphysema Treatment Trial: How strong is the evidence? *N Engl J Med* 2003; 348: 2055-2056.
-