

**(4) 除外すべき疾患**

以下の肺高血圧症を呈する病態は、慢性血栓塞栓性肺高血圧症ではなく、肺高血圧ひいては右室肥大・慢性肺性心を招来しうるので、これらを除外すること。

1. 特発性または遺伝性肺動脈性肺高血圧症
2. 膠原病に伴う肺動脈性肺高血圧症
3. 先天性シャント性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症
4. 門脈圧亢進症に伴う肺動脈性肺高血圧症
5. HIV 感染に伴う肺動脈性肺高血圧症
6. 薬剤／毒物に伴う肺動脈性肺高血圧症
7. 肺静脈閉塞性疾患、肺毛細血管腫症
8. 新生児遷延性肺高血圧症
9. 左心性心疾患に伴う肺高血圧症
10. 呼吸器疾患および／または低酸素血症に伴う肺高血圧症
11. その他の肺高血圧症（サルコイドーシス、ランゲルハンス細胞組織球症、リンパ脈管筋腫症、大動脈炎症候群、肺血管の先天性異常、肺動脈原発肉腫、肺血管の外圧迫などによる二次的肺高血圧症）

**(5) 認定基準**

以下の項目をすべて満たすこと。

**① 新規申請時**

- 1) 診断のための検査所見の右心カテーテル検査所見を満たすこと。
- 2) 診断のための検査所見の肺換気・血流シンチグラム所見を満たすこと。
- 3) 診断のための検査所見の肺動脈造影所見ないしは胸部造影CT所見を満たすこと。
- 4) 除外すべき疾患のすべてを除外できること。

**② 更新時**

手術例と非手術例に大別をして更新をすること。

**1) 手術例**

肺血栓内膜摘除術例においては、肺高血圧症の程度は改善していても、手術日の記載があり、更新時において肺換気・血流シンチグラム所見ないしは胸部造影CT所見のいずれかの所見を有すること。

**2) 非手術例**

肺血管拡張療法などの治療により、肺高血圧症の程度は新規申請時よりは軽減もしくは正常値になっていても、内科的治療継続が必要な場合。

- a) 参考とすべき検査所見の中の心臓エコー検査の所見を満たすこと。
- b) 診断のための検査所見の肺換気・血流シンチグラム所見、胸部造影CT所見のいずれかを有すること。  
なお、肺換気・血流シンチグラムないしは胸部造影CT検査は、新規申請時に使用した検査と同一のものでないこと。
- c) 除外すべき疾患のすべてを除外できること。

43 慢性血栓塞栓性肺高血圧症 臨床調査個人票

(1. 新規)

ふりがな			性別	1. 男 2. 女	生 年 月 日	1. 明治 2. 大正 3. 昭和 4. 平成	年 月 日 生	(満 歳)
氏 名	郵便番号		電 話 ( )		出 生 都 道 府 県	発病時在住 都 道 府 県		
住 所	1. 昭和 2. 平成 年 月 (満 歳)		初診年月日	1. 昭和 2. 平成 年 月 日	保 険 種 別	1. 政 2. 組 3. 船 4. 共 5. 国 6. 高		
発病年月	1. あり (等級____級) 2. なし		介 護 認 定	1. 要介護 (要介護度____) 2. 要支援 3. なし				
身体障害者手帳	社会活動 (1. 就労 2. 就学 3. 家事労働 4. 在宅療養 5. 入院 6. 入所 7. その他 (____)) 日常生活 (1. 正常 2. やや不自由であるが独力で可能 3. 制限があり部分介助 4. 全面介助)							
生活状況	1. 主に入院 2. 入院と通院半々 3. 主に通院 (____/月) 4. 往診あり 5. 入通院なし 6. その他 (____)							
受診状況 (最近6か月)								
発症と経過 (具体的に記述)								
【WISH 入力不要】								
家 族 歴	(1) 家族内同病者		1. あり (続柄: ) 2. なし					
	(2) 血液凝固異常		1. あり (病名: ) 2. なし					
	(3) 静脈血栓性疾患		1. あり 2. なし					
既 往 歴	(1) 深部静脈血栓症		1. あり 2. なし					
	(2) 急性肺血栓塞栓症		1. あり 2. なし					
	(3) 心疾患		1. あり 2. なし					
	(4) 血液凝固異常		1. あり (病名 ) 2. なし					
	(5) 悪性腫瘍		1. あり (病名 ) 2. なし					
	(6) 骨盤腔内手術		1. あり (病名 ) 2. なし					
現 病 歴	(身長 cm 体重 kg 測定年月 平成 年 月)							
	(1) 初発症状(みられたものすべてをチェックする) 1. 労作時の息切れ 2. 疲れやすい感じ 3. 胸痛 4. 失神 5. 咳嗽 6. 血痰 7. 下肢の腫脹・疼痛							
	(2) 受診動機 1. 自覚症状 2. 検診異常 3. 他疾患 4. 不明							
	(3) 右心不全の既往 1. あり 2. なし							
	(4) 記載日時点でのNYHA 心機能分類 1. I度 2. II度 3. III度 4. IV度							
主要症状 臨床所見	(1) 労作時の息切れ		1. あり 2. なし					
	(2) 急性例にみられる臨床症状 (突然の呼吸困難、胸痛など) の既往		1. あり 2. なし					
	(3) 下肢の腫脹及び疼痛の既往		1. あり 2. なし					
	(4) 肺野での肺血管性雑音の聴取		1. あり 2. なし					
	(5) 肺高血圧症を示唆する聴診所見の異常		1. あり ( ) 2. なし ( )					
検 査 所 見	右心カテーテル	肺動脈平均圧 25 mmHg 以上かつ肺動脈楔入圧 15 mmHg 以下 (施行年月 平成 年 月) 1. はい 2. いいえ (1) 肺動脈圧 ( / ) 平均 ( ) mmHg (2) 肺動脈楔入圧 ( ) mmHg (3) 右房圧 ( ) mmHg (4) 心拍出量 ( ) l / 分 (1 熱希釈法 2 Fick 法) (5) 心拍数 ( ) / 分 (6) 肺血管抵抗 ( ) dyne · sec · cm <sup>-5</sup> (7) 混合静脈血酸素分圧 ( ) mmHg または酸素飽和度 ( ) %						

検査所見	肺換気・血流スキャン (6か月以内のもの)	換気分布に異常のない区域性血流分布欠損が、血栓溶解療養又は抗凝固療法後も、6か月以上不変、あるいは不変と推測可能である。 1. はい 2. いいえ (施行年月 平成 年 月)
	肺動脈造影	以下の5所見のうち、少なくとも1つが証明される 1. はい 2. いいえ 〔 1. pouch defects 2. webs and bands 3. intimal irregularities 〕 〔 4. abrupt narrowing 5. complete obstruction 〕
	胸部CT (6か月以内のもの)	以下の5所見のうち、少なくとも1つが証明される 1. はい 2. いいえ 〔 1. mural defects 2. webs and bands 3. intimal irregularities 〕 〔 4. abrupt narrowing 5. complete obstruction 〕 Mosaic perfusion 1. はい 2. いいえ
	心エコー (6か月以内のもの)	右室肥大大所見及び推定肺動脈圧の著明な上昇 (施行年月 平成 年 月) 1. あり 2. なし 〔 1. 右室肥大大所見 2. 三尖弁逆流 3. 肺動脈弁逆流 〕 〔 4. 推定三尖弁収縮期圧較差( )mmHg 5. 下大静脈径( )mm 〕
	動脈血液ガス (6か月以内のもの)	低炭酸ガス血症を伴う低酸素血症 1. あり 2. なし (施行年月 平成 年 月) (室内気吸入・酸素吸入: 1/分) PaO <sub>2</sub> : ( Torr) PaCO <sub>2</sub> : ( Torr) A-aDO <sub>2</sub> : ( Torr)
	胸部X線 (6か月以内のもの)	肺動脈の拡大所見 1. あり 2. なし (施行年月 平成 年 月) 心陰影の拡大(CTR %)
	心電図 (6か月以内のもの)	右室肥大大所見 1. あり 2. なし (施行年月 平成 年 月) 〔 1. 右軸偏位( )度 2. 肺性P 〕 〔 3. V <sub>1</sub> でR≥5mm又はR/S≥1 4. V <sub>5</sub> でS≥7mm又はR/S≤1 〕
	BNP ( ) pg/ml 尿酸値 ( ) mg/dl (施行年月 平成 年 月) 6分間歩行距離 ( ) m (室内気吸入・酸素吸入: 1/分) 最低SpO <sub>2</sub> ( %) (施行年月 平成 年 月)	
除外診断	① 特発性または遺伝性肺動脈性肺高血圧症 1. 除外できる 2. 除外できない ② 膠原病に伴う肺動脈性肺高血圧症 1. 除外できる 2. 除外できない ③ 先天性シャント性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症 1. 除外できる 2. 除外できない ④ 門脈圧亢進症に伴う肺動脈性肺高血圧症 1. 除外できる 2. 除外できない ⑤ HIV感染に伴う肺動脈性肺高血圧症 1. 除外できる 2. 除外できない ⑥ 薬剤/毒物に伴う肺動脈性肺高血圧症 1. 除外できる 2. 除外できない ⑦ 肺静脈閉塞性疾患、肺毛細血管腫症 1. 除外できる 2. 除外できない ⑧ 新生児遷延性肺高血圧症 1. 除外できる 2. 除外できない ⑨ 左心性心疾患に伴う肺高血圧症 1. 除外できる 2. 除外できない ⑩ 呼吸器疾患および/または低酸素血症に伴う肺高血圧症 1. 除外できる 2. 除外できない ⑪ その他の肺高血圧症 1. 除外できる 2. 除外できない (サルコイドーシス、ランゲルハンス細胞組織球症、リンパ脈管筋腫症、大動脈炎症候群、肺血管の先天性異常、肺動脈原発肉腫、肺血管の外圧迫などによる二次的肺高血圧症)	
治療・経過	抗凝固療法 1. あり 2. なし 在宅酸素療法 1. あり 2. なし 下大静脈フィルター挿入 1. あり 2. なし (施行年月 平成 年 月) 肺血栓内膜摘除術 1. あり 2. なし (施行年月 平成 年 月) 肺血管拡張薬 1. あり 2. なし [1. PGI <sub>2</sub> 持続静注療法 2. ベラプロスト 3. ボセンタン 4. シルденаフィル] (具体的に記述)	
医療上の問題点		
【WISH入力不要】		
医療機関名		
医療機関所在地		
電話番号 ( )		
医師の氏名		
記載年月日: 平成 年 月 日		
印		

43 慢性血栓塞栓性肺高血圧症 臨床調査個人票

(2.更新)

ふりがな 氏名	性別		1.男 2.女	生年月日	1.明治 2.大正 3.昭和 4.平成	年	月	日生 (満歳)
住所	郵便番号			出生都道府県	発病時在住都道府県			
発病年月	1.昭和 2.平成	年	月	(満歳)	初診年月日	1.昭和 2.平成	年	月
身体障害者 手帳	1.あり(等級____級) 2.なし		介護認定	1.要介護(要介護度____) 2.要支援 3.なし				
生活状況	社会活動(1.就労 2.就学 3.家事労働 4.在宅療養 5.入院 6.入所 7.その他(____)) 日常生活(1.正常 2.やや不自由であるが独力で可能 3.制限があり部分介助 4.全面介助)						初回認定年月 1.昭和 2.平成	
受診状況 (最近1年)	1.主に入院 2.入院と通院半々 3.主に通院(____/月) 4.往診あり 5.入院なし 6.その他(____)							
治療と経過(前回申請からの変化を中心に具体的に記述)								
【WISH入力不要】								
現病歴	(身長 cm 体重 kg 測定年月 平成 年 月) 1.右心不全の既往 1.あり 2.なし 2.記載日時点でのNYHA心機能分類 1.I度 2.II度 3.III度 4.IV度							
主要症状 臨床所見	(1) 労作時の息切れ 1.あり 2.なし (2) 急性例にみられる臨床症状(突然の呼吸困難、胸痛など)の既往 1.あり 2.なし (3) 下肢の腫脹及び疼痛の既往 1.あり 2.なし (4) 肺野での肺血管性雑音の聴取 1.あり 2.なし (5) 肺高血圧症を示唆する聴診所見の異常 1.あり { 1.II音の肺動脈成分の亢進 2.III音 3.肺動脈弁弁口部の拡張期心雑音 4.三尖弁弁口部の収縮期心雑音 } 2.なし							
検査所見	肺換気・ 血流スキャン (3年以内のもの、ただし初回認定時と同一ではないもの)	換気分布に異常のない区域性血流分布欠損が、血栓溶解療養又は抗凝固療法後も、6か月以上不変、あるいは不変と推測可能である。 1.はい 2.いいえ (施行年月 平成 年 月)						
	胸部CT等 (3年以内のもの、ただし初回認定時と同一ではないもの)	以下の5所見のうち、少なくとも1つが証明される (施行年月 平成 年 月) 1.はい 2.いいえ { 1.mural defects 2.webs and bands 3.intimal irregularities 4.abrupt narrowing 5.complete obstruction } Mosaic perfusion 1 はい 2いいえ MRI angiography上の慢性肺血栓の所見 1.はい 2.いいえ						
	心エコー (6か月以内のもの)	右室肥大所見及び推定肺動脈圧の著明な上昇 (施行年月 平成 年 月) 1.あり 2.なし { 1.右室肥大所見 2.三尖弁逆流 3.肺動脈弁逆流 4.推定三尖弁収縮期圧較差( )mmHg 5.下大静脈径( )mm }						
	動脈血液ガス (6か月以内のもの)	低炭酸ガス血症を伴う低酸素血症 1.あり 2.なし (施行年月 平成 年 月) (室内気吸入・酸素吸入: 1/分) PaO <sub>2</sub> : ( Torr) PaCO <sub>2</sub> : ( Torr) A-aDO <sub>2</sub> : ( Torr) または SpO <sub>2</sub> : ( %)						
	胸部X線 (6か月以内のもの)	肺動脈の拡大所見 1.あり 2.なし (施行年月 平成 年 月) 心陰影の拡大(CTR ____%)						
	心電図 (6か月以内のもの)	右室肥大所見 1.あり 2.なし (施行年月 平成 年 月) { 1.右軸偏位(____)度 2.肺性P 3.V <sub>1</sub> でR≥5mm又はR/S≥1 4.V <sub>5</sub> でS≥7mm又はR/S≤1 }						
	BNP ( ) pg/ml 尿酸値 ( ) mg/dl (施行年月 平成 年 月) 6分間歩行距離 ( m) (室内気吸入・酸素吸入: 1/分) 最低SpO <sub>2</sub> ( %) (施行年月 平成 年 月)							

除外診断	<p>① 特発性または遺伝性肺動脈性肺高血圧症 1. 除外できる 2. 除外できない</p> <p>② 膠原病に伴う肺動脈性肺高血圧症 1. 除外できる 2. 除外できない</p> <p>③ 先天性シャント性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症 1. 除外できる 2. 除外できない</p> <p>④ 門脈圧亢進症に伴う肺動脈性肺高血圧症 1. 除外できる 2. 除外できない</p> <p>⑤ HIV感染に伴う肺動脈性肺高血圧症 1. 除外できる 2. 除外できない</p> <p>⑥ 薬剤／毒物に伴う肺動脈性肺高血圧症 1. 除外できる 2. 除外できない</p> <p>⑦ 肺静脈閉塞性疾患、肺毛細血管腫症 1. 除外できる 2. 除外できない</p> <p>⑧ 新生児遷延性肺高血圧症 1. 除外できる 2. 除外できない</p> <p>⑨ 左心性心疾患に伴う肺高血圧症 1. 除外できる 2. 除外できない</p> <p>⑩ 呼吸器疾患および／または低酸素血症に伴う肺高血圧症 1. 除外できる 2. 除外できない</p> <p>⑪ その他の肺高血圧症 1. 除外できる 2. 除外できない</p> <p>(サルコイドーシス、ランゲルハンス細胞組織球症、リンパ脈管筋腫症、大動脈炎症候群、肺血管の先天性異常、肺動脈原発肉腫、肺血管の外圧迫などによる二次的肺高血圧症)</p>
治療・経過	<p>抗凝固療法 1. あり 2. なし</p> <p>在宅酸素療法 1. あり 2. なし</p> <p>下大静脈フィルター挿入 1. あり 2. なし (施行年月 平成 年 月)</p> <p>肺血栓内膜摘除術 1. あり 2. なし (施行年月 平成 年 月)</p> <p>肺血管拡張薬 1. あり 2. なし [1. PGI2 持続静注療法 2. ベラプロスト 3. ボセンタン 4. シルデナフィル]</p> <p>(具体的に記述)</p>
<p>医療上の問題点</p> <p style="text-align: right;">【WISH入力不要】</p>	
<p>医療機関名</p> <p>医療機関所在地</p> <p>電話番号 ( )</p> <p>医師の氏名</p> <p style="text-align: center;">印</p> <p style="text-align: right;">記載年月日：平成 年 月 日</p>	

2009-10-01

## 肥満低換気症候群 (obesity hypoventilation syndrome: OHS) の疫学調査

### 研究要旨

今回は研究2年度として、多くの研究協力施設の意見を集約して完成した研究計画の概要と研究の進捗状況を報告する。また、事前調査を行ったので併せて報告する。

肥満低換気症候群 (obesity hypoventilation syndrome: OHS) は、著しい肥満と日中の肺胞低換気を示す病態であり、閉塞型睡眠時無呼吸症候群 (obstructive sleep apnea syndrome: OSAS) の最重症型とみなされているが、一部に夜間の低換気のみを呈する症例も存在する。近年の特に男性の肥満化に伴い診断基準の見直しが必要とも考えられている。

持続的気道陽圧 (continuous positive airway pressure: CPAP) の使用台数は業者の団体にて把握されている。研究協力施設で新規に CPAP を導入する患者にしめる OHS 患者の割合を調査し、全国での新規 CPAP 総出荷数を把握して、全国で新規に CPAP を導入される OHS 患者数を推計する。

併せて、CPAP 導入 OHS 症例の CPAP 治療成績および予後に関して、また、高度肥満を有するが OSAS を有さない症例の頻度と病態に関して調査を行う。

### A. 研究の背景と目的

#### (a) 背景

本邦の肥満低換気症候群 (obesity hypoventilation syndrome: OHS) の診断基準は厚生省特定疾患呼吸不全調査研究班により平成9年度に以下の内容で発表されている。

以下のすべてを満たす場合に肥満低換気症候群と診断する。

1. 高度の肥満 ( $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ )
2. 日中の高度の傾眠
3. 慢性の高二酸化炭素血症 ( $PaCO_2 \geq 45 \text{ mmHg}$ )
4. 睡眠呼吸障害の重症度が重症以上

( $AHI \geq 30$ ,  $SaO_2$  の最低値  $\leq 75\%$ ,  $SaO_2 < 90\%$  の時間が45分以上または全睡眠時間の10%以上,  $SaO_2 < 80\%$  の時間が10分以上などを目安に総合的に判断する。)

OHS は、著しい肥満と日中の肺胞低換気を示す病態であり、過去に Pickwick 症候群と呼ばれていたものに相当し予後不良と考えられている。一般には OHS は閉塞型睡眠時無呼吸症候群 (obstructive sleep apnea syndrome: OSAS) の

最重症型とみなされているが、一部に夜間の低換気のみを呈する症例も存在する。治療として通常は高圧の持続的気道陽圧 (continuous positive airway pressure: CPAP) が用いられる。

平成19年度の報告では上記の診断基準に基づく OHS 症例は約44,000例、 $BMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$  以上かつ  $PaCO_2 \geq 50 \text{ mmHg}$  以上を満たす症例は約4,700例と概算されている。また、Akashiba T らが、OSAS 611人中 OHS は55人(9%)と報告している。これらの報告から、OHS を特定疾患(稀少疾患)にするには症例数が多すぎると考えられる。

現在、CPAP は推計14万人が在宅使用しており、年間2万人以上に新規処方なされている。CPAP の使用台数は新規処方台数を含めて日本医療機器工業会人工呼吸委員会 SAS 小委員会にて把握されている。従って、研究協力施設で新規に CPAP を導入する患者にしめる OHS 患者の割合を調査し、全国での新規 CPAP 総出荷数を把握して、全国で新規に CPAP を導入される OHS 患者数を推計することが可能となった。

また、CPAP 導入 OHS 症例の CPAP 治療成績および予後に関して十分把握されていないため縦

断的調査が必要である。

併せて、高度肥満を有するが閉塞型睡眠時無呼吸を有さない症例の頻度と病態が十分に把握されていないので併せて調査する必要がある。

#### (b) 目的

- 1) 新規に CPAP を導入する OHS の症例数を推計すると同時に、OHS 症例の導入時の臨床像および導入後の臨床経過を明らかにする。
- 2) BMI 30kg/m<sup>2</sup> 以上の PSG 受検者の OSA 非合併例の頻度と病態を明らかにする。

### B. 研究方法

#### (a) 研究のデザインの種類

多施設共同研究、前向きコホート研究、横断研究

#### (b) 研究期間

- 1) 対象者登録期間 承認日より 3 年間
- 2) 対象者追跡期間 登録から 2～5 年間

#### (c) 対象者の選択

##### (1) 選択の場合

厚生労働省難治性疾患克服研究事業・呼吸不全に関する調査研究班・研究分担者・研究協力者で実際に協力が得られた施設とする。

多施設の分担および研究協力施設・研究者（敬称略）：櫻井 滋（岩手医科大学）、木澤 哲也（八戸赤十字病院）、櫻井 伴子（もりおか静眠堂医院）、佐藤 誠（筑波大学）、巽 浩一郎（千葉大学）、赤柴 恒人（日本大学）、久保 恵嗣（信州大学）、榊原 博樹（藤田保健衛生大学）、木村 弘（奈良県立医科大学）、大井 元晴（大阪回生病院）

##### (2) 包含基準および除外基準

上記施設において、睡眠ポリグラフ検査後に OSA に対して CPAP 導入となった新規症例全例、および、睡眠ポリグラフ検査を行った BMI 30kg/m<sup>2</sup> 以上の症例全例を対象とする。同意が得られない患者および検討に不的確と主治医

が判断した患者は除外する。

#### (3) 対象者の人数およびその算定根拠

現在、年間に協力施設で新規に CPAP 導入される患者数は約 350 名であり、今後も同じ割合で導入されると考えると、3 年間の登録期間で約 1000 名の登録が予測される。

#### (d) 介入や追跡の方法

登録時、1 年後、2 年後、3 年後、4 年後、5 年後に各種測定を行う（死亡例・心脳血管障害発生例の把握、CPAP 使用時間の把握を含む）。

#### (e) 測定項目、測定時期、測定方法（下線は登録時のみ）

- ・患者背景要因として測定するもの  
身体所見：身長（cm）、体重（kg）、血圧 BMI（kg/m<sup>2</sup>）、ウエスト周囲径（cm）、頸部周囲径（cm）、喫煙歴、飲酒歴、既往歴、合併症、治療内容
- ・主たる要因として測定するもの  
睡眠ポリグラフ検査、呼吸機能、動脈血液ガス、血液検査（メタボリック症候群を中心とした項目）、セファログラム、睡眠や CPAP 治療に関する質問票
- ・転帰項目として測定するもの  
予後・継続（期間中の生死脱落、治療中断）

#### (f) 予定される解析方法

（1）登録時データを用いた指標間の横断的解析、（2）死亡・治療中断をアウトカムとした比例ハザードモデルによる予後因子解析を行う。

なお、本邦全体の新規 CPAP 導入 OHS 患者総数は、協力施設で新たに CPAP を導入する全患者数と新たに CPAP を導入する OHS 患者数を把握し、併せて本邦における新規 CPAP 出荷台数を調査して推定する予定である。

#### (g) 研究の進捗状況

前向き試験として UMIN に登録（＝情報公開）完了。研究協力施設において倫理委員会の承認が得られ、UMIN 症例登録が平成 21 年 12 月 2 日より可能となった。

## C. 研究結果

### 事前調査報告

(1) 多施設で平成 21 年 9 月～10 月に CPAP が導入された症例の調査

CPAP 症例総数は 96 例あり、そのうち血液ガス所見を有するものが 59 例あった。

BMI が 30 以上・PaCO<sub>2</sub> が 45 mmHg 以上・AHI が 30 以上の症例は 2 例 (3.4%) あり、その 2 例の ESS は 14/24 および不明であった。ESS を含めた確定診断例は 1 例 (1.7%) のみであった。

(2) 京都大学での平成 20 年 10 月～平成 21 年 10 月に CPAP が導入された症例および PSG 検査時に BMI>30 であった症例の調査

PSG 患者総数は 286 例のうち CPAP 導入は 135 例になされた。そのうち血液ガス所見のあるものは 124 例であった。

BMI が 30 以上・PaCO<sub>2</sub> が 45 mmHg 以上・AHI が 30 以上の症例は 6 例 (4.8%) あり、その 6 例で ESS が 13 以上の症例は 2 例であった。したがって、ESS を含めた確定診断例は 2 例 (1.6%) のみであった。

BMI が 35 以上の 12 症例のうち、PaCO<sub>2</sub> 45 mmHg 以上かつ AHI 30 以上の症例が 5 例 (OHS+とする)、それ以外の症例が 7 例 (OHS-とする) があった。この両群を比較したところ、CPAP 導入前の PSG において OHS+群で AHI (特に AI) が大きく低酸素の程度 (SpO<sub>2</sub><90%時間や SpO<sub>2</sub><80%時間) が強かったが、CPAP 導入入院時の CPAP 下での PSG では両群の AHI (AI) と低酸素の程度はほぼ同程度の値に改善していた (CPAP は OHS+症例にも有効に機能した)。3 月後の外来での CPAP 装置に内蔵されたデータの解析で、両群とも AHI は 3 前後に改善したままであったが、平均使用時間は OHS-群の 248 分間に対して OHS+群が 146 分間であり、OHS+群で CPAP コンプライアンス不良の傾向がみとめられた。

なお、上記 12 例中、6 例 (OHS-群 4 例・OHS+群 2 例) で CPAP 導入前に 2 度 (PSG 入院時と CPAP

導入入院時) 入院日の午後に血液ガスが測定されていた。2 例で初回 PaCO<sub>2</sub> が 45 mmHg 以上であったが 2 回目に 45 mmHg 未満となり、1 例で初回 PaCO<sub>2</sub> が 45 mmHg 未満であったが 2 回目に 45 mmHg 以上となった。PaCO<sub>2</sub> のこうした変動は OHS 診断の上での問題点と考えられた。

BMI>30 をみたした PSG 施行症例は 51 例で、CPAP 導入が 31 例 (OHS6 例を含む)、CPAP 導入予定が 6 例、ASV 導入 (CPAP 導入後に変更) が 1 例、軽症の SAS が 9 例、SAS のなしものが 2 例、SAS を合併した夜間低換気を呈した筋強直性ジストロフィーが 1 例 (他院に NPPV 導入依頼)、重症 SAS も来院なしが 1 例であった。結局、BMI>30 で SAS のない症例は 2 例のみであった。1 例は 59 歳女性で BMI30.3、高血圧・肥満・膝関節症があり AHI は 4.0、もう 1 例は 39 歳男性で BMI33.1、神経科より大量の抗精神病剤や抗うつ剤を処方されており AHI は 4.7 であった。

## D. 考察

なし

## E. 結論

なし



# 在宅 NPPV 療法中の慢性呼吸不全患者の予後調査

京都大学大学院医学研究科呼吸管理睡眠制御学

小賀徹、坪井知正、陳和夫

## はじめに

急性呼吸不全の患者において、非侵襲的陽圧換気療法 (noninvasive positive pressure ventilation; NPPV) を呼吸補助として使用することは、特に慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease; COPD) の急性増悪時を中心としてその有効性に関するエビデンスは蓄積され<sup>1)</sup>、治療の一つとして確立し、推奨されている。一方、慢性呼吸不全の患者においては、在宅酸素療法が、例えば進行した低酸素血症を有する COPD において死亡率を改善したことが報告されたように<sup>2,3)</sup>、生存率、QoL、肺高血圧の改善、入院回数の減少などに関して、有効性が報告され、わが国でも広く用いられてきた。

近年においては、在宅 NPPV 療法が、特に高 CO<sub>2</sub> 血症を伴う慢性 II 型呼吸不全患者において、COPD のみならず、肺結核後遺症、後側彎症などの胸郭拘束性疾患、神経筋疾患で広く実施されつつある。在宅 NPPV 療法は通常夜間睡眠中に施行し、非侵襲的補助換気により REM 睡眠期を中心とした睡眠中の低換気を防ぎ、主に夜間睡眠呼吸異常の改善と呼吸器疲労の回復を目的としている。過去には、在宅 NPPV 療法が生存率<sup>4,5)</sup>、睡眠の質<sup>6)</sup>、QoL<sup>7,8)</sup>、呼吸困難<sup>7,9,10)</sup>、運動能力<sup>10,11)</sup>、入院回数<sup>12)</sup>などの改善に寄与したとの報告があるが、ランダム化臨床試験が困難であるなど、方法論的な難しさもあり、これらの効果に関しては確立したとは言いがたい。

このような在宅 NPPV 療法が必要な重症の呼吸不全患者の予後に関しては、報告が乏しいのが現状である。海外からの報告では、その死亡予測因子として、低呼吸機能<sup>13)</sup>、低 QoL<sup>13)</sup>、低

運動能力<sup>14)</sup>、などが挙げられているが、その報告は限られている。日本の一施設における後ろ向きの検討<sup>15)</sup>では、栄養状態や導入前年の入院回数が有意な予測因子として最近報告されている。いずれにせよ、NPPV 使用患者における予後因子は十分に解明されておらず、予後調査は将来の重症の呼吸不全患者の生命予後の改善に直結する可能性がある。従って、本研究において、我々は、多施設共同研究を前向きに実施し、多くの在宅 NPPV 療法患者を調査することにより、予後因子を明らかにするのみならず、日本の現状を海外に発信することを考えた。

また、近年の患者の治療管理は、単に長生きをするという人生の量的な側面ではなく、いかに充実した人生を送るかという質的な側面も重視される。慢性 II 型呼吸不全患者においては、呼吸困難や QoL の低下、心理的な不安傾向、睡眠障害などが指摘されている。このような患者が主観的に、質問票やインタビューなどによって自分自身を評価する指標を、患者報告型指標というが、在宅 NPPV 使用患者におけるこのような患者報告型指標の評価意義は、呼吸機能などの生理学的指標と比較して、十分に検討されていない。我々は、かつて、COPD において、患者報告型指標である、呼吸困難や健康関連 QoL が、気流制限とは独立した予後予測因子であることを報告した<sup>16,17)</sup>。このように、本研究においても、在宅 NPPV 療法中の患者における患者報告型指標の評価の有用性を検討したい。

## 目的

在宅 NPPV 療法中の慢性 II 型呼吸不全患者の生理学的指標、患者報告型指標を評価し、予後を

調査し、日本におけるNPPV療法患者の予後のデータを確立するとともに、予後予測因子を分析する。また、横断的に、生理学的指標と患者報告型指標の間の関係を調査し、特にQoLに寄与する因子を解明する。さらに、縦走的にそれらの変化を調査することにより、NPPV療法患者の長期経過を明らかにする。

## 研究方法

### 研究デザインの種類

多施設共同研究、前向きコホート研究

### 研究期間

対象者登録期間 承認日より2年間

対象者追跡期間 登録から3年間

### 対象者の選択

#### 1) 選択の場

京都大学医学部附属病院(代表施設)のほか、多施設共同研究。在宅NPPV療法に十分な経験のある下記施設にて実施する。

共同研究施設(公立陶生病院、小牧市民病院、大津赤十字病院、高槻赤十字病院、国立病院機構刀根山病院、大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター、天理よろず相談所病院、神戸市立医療センター中央市民病院、神戸市立医療センター西市民病院、姫路医療センター)

#### 2) 包含基準および除外基準

包含基準は、少なくとも3か月、安定して在宅NPPV療法を実施している成人慢性II型呼吸不全患者とする。原疾患は、COPDまたは肺結核後遺症とする。

除外基準は、気管切開中の患者、コントロールできない重大な合併症がある患者、同意が得られない患者、主治医が不適格と考える患者とする。

#### 3) 対象者の人数と根拠

各施設の在宅NPPV療法中の患者数調査から約100-150名の登録が可能と考えられた。なお、わが国での後ろ向き研究の既報では<sup>15)</sup>、54人の在宅NPPV療法患者の予後因子解析で解析可能であり、今回の予定登録者での解析は十分可能と考えられる。

### 介入や追跡の方法

登録時とそれから1年毎に、3年後まで縦的に安定期に調査を実施する(計4回)。在宅NPPV療法患者は、毎月の外来受診が義務付けられており、外来受診時に調査を実施する。ただし、調査前の1か月以内に、治療内容の変更がなく、調査前の3か月以内に悪化がないこととする。

### 測定項目、測定時期、測定方法

患者背景要因として測定するもの

年齢、性別、喫煙歴、既往歴、基礎疾患、合併症、治療内容、NPPV設定

主たる要因として測定するもの

呼吸機能、採血、動脈血液ガス、6分間歩行試験、質問票を用いた呼吸困難、QoL、不安、睡眠の質/眠気の評価

質問票の内容

- SF-36<sup>18)</sup> (包括的なQoL 評価)
- St. George's Respiratory Questionnaire<sup>19)</sup> (SGRQ) (呼吸器疾患特異的なQoL 評価)
- Severe Respiratory Insufficiency Questionnaire<sup>20)</sup> (SRI) (NPPV用QoL 評価)
- Mageri Respiratory Failure Questionnaire<sup>21)</sup> (MRF-26) (呼吸不全用QoL 評価)
- Medical Research Council Dyspnea Scale<sup>22)</sup> (呼吸困難の評価)
- Hospital Anxiety and Depression Scale<sup>23)</sup>

(不安抑うつの評価)

- Pittsburgh Sleep Quality Index<sup>24)</sup> (睡眠の質の評価)
- Epworth Sleepiness Scale<sup>25)</sup> (眠気の評価)

転帰項目として測定するもの

予後 (期間中の生死脱落、悪化による入院回数)

#### 予定される解析方法

- (1) 登録時データを用いた指標間の横断的解析、特に健康関連 QoL に関する寄与因子を求める解析を実施する。
- (2) 死亡/悪化に関する予後調査を実施するとともに、それらをアウトカムとした比例ハザードモデルによる予後因子解析を行う。
- (3) 1年毎の経時データを基に、長期的な変化を解析する縦走的解析を行う。縦走的解析には、混合効果モデル<sup>26-30)</sup>を使用する。

#### 研究の進行状況

##### 現状

- (1) 各実施施設にて医の倫理委員会の承認を得た。
- (2) 本研究を臨床試験登録した (ClinicalTrial.gov Identifier: NCT00905476)。
- (3) 2009年5月より患者登録を開始し、26症例を登録した (12月15日現在)。8症例にて初回アンケートの返信があった。

##### 問題点と対策

問題点として、まず、全体での症例登録数は、当初の予定より少なかった。また、症例登録がすすんでいる施設と、すすんでいない施設に分かれる傾向がみられた。一斉メールにて症例登

録のお願いをしたが、効果は乏しかった。症例登録がなされても、データの回収率が低かった。

また、対策としては、(1) 各施設に症例登録を再度お願いする。(2) 症例登録がすすまない原因について、施設に意見を伺って、問題があれば新たに対策を講じる。(3) データ回収についても、これまで積極的には実施していなかったが、当初より回収用郵便も同封しているので、郵送をお願いする、などから、始める。

##### 今後の予定

- (1) 引き続き症例登録を奨励しながら、登録をすすめていく。
- (2) 初回データの回収を始める。
- (3) 1年目の追跡調査を開始する。

##### 考察

本研究では、在宅NPPV使用患者の予後を調査すると同時に、複数の解析を実施するが、重要なアウトカムの一つが健康関連QoL評価である。QoL評価は、尺度を用いて定量的に評価するものとして認識されている。現在、呼吸器領域では、日本のみならず世界的に、SGRQの質問票が、COPD、気管支喘息をはじめ、間質性肺炎、気管支拡張症、肺結核後遺症、などにおいて、呼吸器疾患特異的なQoL評価質問票として定着している。しかし、SGRQは、慢性呼吸不全患者用に作成されてはならず、これらの患者に特に重要な項目を含んでいない可能性がある。従って、確かにSGRQはCOPDの重症患者でも使用しうるが、そのみでは不十分であるかもしれない。よって、本研究では、呼吸不全患者用のQoL質問票であるMRF-26と、NPPV使用特異的なQoL質問票であるSRIを、同時に使用評価することが特徴的である、本研究でそれらの質問票の正当性が評価されれば、今後、新しいQoL評価法として、日本の各施設でも使用可能となり、呼吸不全患者のQoL向上の一助となるであろう。特に、後者のSRIは、本研究のために、独語の原著から、前向き

翻訳、後ろ向き翻訳、原著者の校正を経て、日本語版を作成した。SRIは、最近、海外でも、その有用性が広く報告されており<sup>13, 31, 32)</sup>、本研究により日本でも使用可能性が認証されることが期待される。

#### Reference

1. Lightowler JV, Wedzicha JA, Elliott MW, et al. Noninvasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;326:185.
2. Medical Research Council Working Party. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Report of the Medical Research Council Working Party. *Lancet* 1981;1:681-6.
3. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. *Ann Intern Med* 1980;93:391-8.
4. Budweiser S, Hitzl AP, Jörres RA, et al. Impact of noninvasive home ventilation on long-term survival in chronic hypercapnic COPD - a prospective observational study. *Int J Clin Pract* 2007;61:1516-22.
5. Sivasothy P, Smith IE, Shneerson JM. Mask intermittent positive pressure ventilation in chronic hypercapnic respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1998;11:34-40.
6. Krachman SL, Quaranta AJ, Berger TJ, et al. Effects of noninvasive positive pressure ventilation on gas exchange and sleep in COPD patients. *Chest* 1997;112:623-8.
7. Clini E, Sturani C, Rossi A, et al. The Italian multicentre study on noninvasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* 2002;20:529-38.
8. Perrin C, El Far Y, Vandebos F, et al. Domiciliary nasal intermittent positive pressure ventilation in severe COPD: effects on lung function and quality of life. *Eur Respir J* 1997;10:2835-9.
9. Casanova C, Celli BR, Tost L, et al. Long-term controlled trial of nocturnal nasal positive pressure ventilation in patients with severe COPD. *Chest* 2000;118:1582-90.
10. Renston JP, DiMarco AF, Supinski GS. Respiratory muscle rest using nasal BiPAP ventilation in patients with stable severe COPD. *Chest* 1994;105:1053-60.
11. Diaz O, Begin P, Andresen M, et al. Physiological and clinical effects of diurnal noninvasive ventilation in hypercapnic COPD. *Eur Respir J* 2005;26:1016-23.
12. Tuggey JM, Plant PK, Elliott MW. Domiciliary noninvasive ventilation for recurrent acidotic exacerbations of COPD: an economic analysis. *Thorax* 2003;58:867-71.
13. Budweiser S, Hitzl AP, Jörres RA, et al. Health-related quality of life and long-term prognosis in chronic hypercapnic respiratory failure: a prospective survival analysis. *Respir Res* 2007;8:92.
14. Budweiser S, Heidtkamp F, Jörres RA, et al.

- Predictive significance of the six-minute walk distance for long-term survival in chronic hypercapnic respiratory failure. *Respiration* 2008;75:418-26.
15. 高田和外、松本修一、平松哲夫、他. 在宅 NPPV 療法を行った慢性 II 型呼吸不全患者の生存予後因子の検討 *日本呼吸器学会雑誌* 2008;46:614-9.
  16. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, et al. Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease: role of exercise capacity and health status. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:544-9.
  17. Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, et al. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest* 2002;121:1434-40.
  18. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36): I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992;30:473-83.
  19. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, et al. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation: the St. George's Respiratory Questionnaire. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:1321-7.
  20. Windisch W, Freidel K, Schucher B, et al. The Severe Respiratory Insufficiency (SRI) Questionnaire: a specific measure of health-related quality of life in patients receiving home mechanical ventilation. *J Clin Epidemiol* 2003;56:752-9.
  21. Vidotto G, Carone M, Jones PW, et al. Maugeri Respiratory Failure questionnaire reduced form: a method for improving the questionnaire using the Rasch model. *Disabil Rehabil* 2007;29:991-8.
  22. Brooks SM. Surveillance for respiratory hazards. *ATS News* 1982:12-6.
  23. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983;67:361-70.
  24. Buysse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH, et al. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 1989;28:193-213.
  25. Takegami M, Suzukamo Y, Wakita T, et al. Development of a Japanese version of the Epworth Sleepiness Scale (JESS) based on Item Response Theory. *Sleep Med* 2009;10:556-65.
  26. Littell RC, Milliken GA, Stroup WW, et al. SAS System for Mixed Models. SAS Institute, Inc., Cary, N.C.; 1996
  27. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, et al. Longitudinal deteriorations in patient reported outcomes in patients with COPD. *Respir Med* 2007;101:146-53.
  28. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, et al. Analysis of longitudinal changes in the psychological status of patients with asthma. *Respir Med* 2007;101:2133-8.
  29. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, et al. Exercise capacity deterioration in patients with COPD: longitudinal evaluation over 5 years. *Chest* 2005;128:62-9.
  30. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, et al. Longitudinal changes in patient vs. physician-based outcome measures did not significantly correlate in asthma. *J Clin Epidemiol* 2005;58:532-9.
  31. Quality of life in home mechanical ventilation study group. Impact of home

mechanical ventilation on health-related quality of life. Eur Respir J 2008;32:1328-36.

32. Windisch W, Budweiser S, Heinemann F, et al. The Severe Respiratory Insufficiency Questionnaire was valid for COPD patients with severe chronic respiratory failure. J Clin Epidemiol 2008;61:848-53.

## 肺移植適応患者の予後と QOL の調査実施状況

研究分担者 伊達洋至 京都大学大学院医学研究科器官外科学講座  
呼吸器外科 教授

研究協力者：

大阪大学医学部附属病院手術部

准教授 南 正人

京都大学大学院医学研究科器官外科学講座 呼吸器外科

准教授 板東 徹

助教 阪井宏彰

京都大学大学院医学研究科呼吸管理睡眠制御学

教授 陳 和夫

講師 小賀 徹

東北大学加齢医学研究所 臓器病態研究部門  
呼吸器再建研究分野

講師 岡田克典

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 腫瘍・胸部外科

助教 大藤剛宏

### はじめに

肺移植適応患者において、疾患の重症性や移植という特殊な医療の意味もあり、呼吸困難やQoL（生活の質）の低下、心理的な不安傾向、などが指摘されていながら、このような患者の視点にたったアウトカム（患者報告型アウトカム）の評価意義や、移植による影響は、呼吸機能などの生理学的指標と比較して、十分に検討されていない。

例えば、肺移植適応患者のQoLの低下には、呼吸機能の低下が寄与していることが予想されるがそれはどの程度なのか、また、QoLの低下に、呼吸困難や、不安、睡眠障害が寄与することも予想されるが、それらは、どの程度であるのかは明らかでない。逆にこれらが明らかになれば、QoL向上のために、どのような医療介入を行え

ばよいかもみえてくると思われる。

また、呼吸機能の低下は、移植待機中の死亡の予測因子となりうる。しかし、患者の主体的な指標、例えば、呼吸困難の程度は、近年、他疾患では呼吸機能より予後と関係していた（Nishimura K, et al. Chest 2002;121:1434-40）、あるいは、QoLは呼吸機能と独立した予後因子であるという報告もあり（Oga T, et al. Am J Respir Crit Care Med 2003;167:544-9）、新たな予後予測因子として注目されている。予後との関係が強ければ、呼吸機能とともに指標として評価する意義が出てくる。

肺移植適応患者は、長期的に、呼吸機能は低下していくが、主観的な指標は長期的にどのような経過をとっていくのか、明らかではない。移植待機中の患者に接していく上で、患者がどのように変化するかを多面的に評価することは重要であると思われる。また、肺移植により、呼吸機能の長期経過は改善するが、患者の呼吸困難、QoL、不安等には、どのように影響を与えるかは、まだ、十分に検討されたとはいえない。

### A. 研究目的

肺移植適応患者の予後や、生理学的指標、患者報告型指標の長期経過を前向きに調査し、それらの評価意義や、肺移植による効果を検討する。具体的には、大別して次の3点に要約される。

（1）肺移植適応患者はQoLが障害されていると考えられる。登録時データに基づいた横断的解析により、QoLの障害に寄与している因子を解析する。この解析により、患者のQoL向上に向けた対策を明らかにする。（2）登録時データと、その予後（生存／死亡、移植の実施有無）との関係を検討する。従来は、呼吸機能が、患者の

死亡を予測する重要な因子であった。そのような生理学的指標とは別に、患者の呼吸困難やQoL、不安感といった患者報告型指標は患者の予後を予測しうるのかを検討する。この検討により、患者報告型指標の予後予測因子としての評価意義が明確になる。(3) 肺移植適応患者の長期経過を縦的に検討する。これらの患者の呼吸機能は経時的に低下していくことが予想されるが、呼吸困難、QoL、不安感、睡眠状態などの患者報告型指標はどのように変化していくのか？呼吸機能の低下と相関するのか？を解析することにより、患者の客観的側面だけではなく、主体的側面も含めた多面的な経過を明らかにする。また、移植を受けられた患者では、受けられなかった患者と比較して長期経過が異なるのか、を調査することにより、肺移植による効果を検討する。

## B. 研究方法

研究のデザインの種類

前向きコホート研究

研究期間

対象者登録期間 承認日より3年間

対象者追跡期間 登録から5年間

### 5. 対象者の選択

#### 1) 選択の場合

京都大学が中心となり、国内肺移植実施施設である大阪大学、岡山大学、東北大学(50音順)の各附属病院において、新規に肺移植適応と判定された患者。

#### 2) 包含基準および除外基準

新規の脳死および生体成人肺移植適応患者(16歳以上)を包含基準とする。心肺移植の適応患者、コントロールできない重大な合併症がある患者、同意が得られない患者は、除外する。

#### 3) 対象者の人数およびその算定根拠

現在、年間に新規肺移植適応患者数は約30名であり、今後も同じ割合で増加すると考えると、3年間の登録期間で約100名の登録を目標とする。

#### 4) 上記対象者を選択する合理的理由

患者の予後を評価するのに、約100名の登録者が妥当と考えられた。

#### 介入や追跡の方法

登録時とそれから1年毎に、5年後まで縦的に安定期に調査を実施する(計6回)。ただし、調査前の1か月以内に、治療内容の変更、悪化がなく、調査前の3か月以内に、移植が行われていないこととする。

#### 7. 測定項目、測定時期、測定方法

1年毎に外来受診時に下記、評価する

患者背景要因として測定するもの

年齢、性別、喫煙歴、既往歴、合併症、治療内容

主たる要因として測定するもの

呼吸機能、動脈血液ガス、質問票による呼吸困難、QoL、不安、睡眠の質の評価

質問票の種類は下記を予定している(すべて日本語版)。これらはすべて、海外で開発され、その正当性につき十分な評価されているのみならず、日本語版についても、普及し入手可能である。

Medical Research Council Dyspnea Scale (呼吸困難の評価)

SF-36 (包括的なQoLの評価)

St. George's Respiratory Questionnaire (呼吸器疾患特異的なQoLの評価)

Severe Respiratory Insufficiency

Questionnaire (呼吸不全用QoL評価)

Maugeri Respiratory Failure Questionnaire (呼吸不全用QoL評価)

Hospital Anxiety and Depression Scale (不安



抑うつの評価)

Pittsburgh Sleep Quality Index (睡眠の質の評価)

転帰項目として測定するもの

予後 (期間中の生死脱落、移植実施の有無、悪化による入院回数)

8. 研究によりあらたに加わる侵襲と予測される有害事象

研究によりあらたに加わるのは、アンケート(質問票)を用いた評価であり、特に患者に与える侵襲はない。

9. 予定される解析方法

(1) 登録時データを用いた指標間の横断的解析を実施する。特に、QoL と他の指標との相関を求め、また、多変量解析を実施することにより、QoL の寄与因子を求める。

(2) 死亡をアウトカムとした比例ハザードモデルによる予後因子解析を実施する。因子としては、登録時のデータ(年齢、合併症、呼吸機能、血液ガス、採血データ、呼吸困難、QoL、精神状態など)を使用する。

(3) 呼吸機能、動脈血液ガス、質問票による呼吸困難、QoL、不安、睡眠の質に関して、1 年毎の経時データを基に長期的な変化を解析する縦走的解析、を行う。縦走的解析には、混合効果モデルを使用する。

10. 倫理的事項および個人情報の保護

当研究は京都大学大学院医学研科・医学部医の倫理委員会に実施の申請を行い、承認を得、また実施各大学においても倫理委員会の申請を行い、承認を得た後、施行する。また、個人情報の保護に関する法律(平成15年法律第57号)の規定により、個人データの安全管理のための必要かつ適切な措置、個人情報の取扱いに関する苦情の処理その他の個人情報の適正な取扱いを確保するために必要な措置を講じ、かつ、当該措置の内容を公表するよう努める。

1) データの匿名化および連結可能性の有無  
各患者番号を新たに付し、患者名やカルテ番号など患者個人が特定できるものは記載しない。患者番号と対象患者情報を連結した対応表を作成し、事務局(京都大学)で別途管理する。

2) 個人情報および個人データの取扱者の範囲  
事務局(京都大学に設置)が行う。実施各大学からは、データシートを郵送にて事務局へ返送するが、この時点ですでに匿名化されているシートとする。

3) 個人情報および個人データの保管および処理方法

ネットと切り離れたコンピューター上で行い、指紋認識を必要とするUSBメモリー内に管理する。USBメモリーは鍵のかかるロッカーで保管し、外部へ持ち出さないことで、個人情報の保護に十分な注意を払う。

研究進捗状況

本臨床試験の調査を、Clinical Trialsに正式登録後、各施設からの本研究登録を開始した。(平成21年5月2日)

Clinical Trials. gov Identifier:

NCT00905463

<移植患者>

① 全体人数 21名

② 各登録施設人数

- ・岡山大学 7名
- ・京都大学 9名
- ・東北大学 5名

③ 基礎疾患

- ・COPD 3名
- ・IP 4名
- ・LAM 3名
- ・閉塞性細気管支炎 6名
- ・気管支拡張症 1名

- ・多発性肺動静脈痿 1名
- ・多発性肺嚢胞症 1名
- ・原発性拝高血圧症 1名
- ・不明 1名

④ 男女比 男:女=10:11

⑤ 平均年齢 40歳

引き続き症例の蓄積が望まれる。

分 担 研 究 報 告

厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業)  
分担研究報告書

1. 喫煙曝露による肺気腫モデルマウスにおける禁煙後の病態生理に関する研究
2. 喫煙曝露にウイルス疑似刺激を加えるモデルによる COPD 増悪の病態解明
3. 気道における内因性免疫受容体発現が COPD 急性増悪発症に与える影響についての検討
4. COPD 患者の咳感受性と増悪に関する前向き研究

研究代表者 三嶋 理晃  
京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学 教授

研究要旨

1. 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) において禁煙は全ての患者に薦められる重要な治療であるが、禁煙後も気道炎症が遷延し、肺機能低下は非喫煙者と同程度にまでは回復しない。今回我々は肺気腫モデルマウスを用いて禁煙後の気腫性病変の推移を病理学的に検討した。C57BL/6 マウスに6ヶ月間喫煙曝露を行い肺気腫を作成した。その後更なる3ヶ月間を禁煙する群と喫煙続行する群の2群に分け検討した。平均肺胞空間距離 (Lm) に関しては禁煙群で有意に低値であったが、肺野の破壊指標 (DI) に関しては2群で差を認めなかった。このことから、モデルマウスにおいて、禁煙により肺気腫の進行はある程度抑制されるが、禁煙後も依然遷延する病態の可能性が示唆され、ヒト COPD のモデルとしての妥当性があると考えられた。今後、このモデルに関して炎症・酸化ストレスなどに関して更なる検討が必要であると考えられた。

2. ウイルス感染による COPD 増悪はしばしば経験されるが、そのメカニズムについては不明な点が多い。そこで、慢性喫煙曝露を行ったマウスにウイルス感染疑似刺激として、2重鎖 RNA を経気道的に投与し、肺の炎症、酸化ストレス、プロテアーゼ、アポトーシスなどを評価した。喫煙と2重鎖 RNA により、BALF 中の好中球数、カルボニル化蛋白は相乗的に増加した。BAL 中のリンパ球数や肺組織の MMP12(mRNA) では同様な増加を認めなかった。肺の免疫組織化学にて cleaved caspase3、ssDNA 陽性細胞の相乗的増強を認めた。以上の知見から、ウイルス感染による COPD 増悪では、好中球炎症、酸化ストレス、アポトーシスを介して肺の破壊が促進される可能性が示唆された。

3. 細菌による気道感染は COPD 増悪の一因であり、また細菌の気道への常在により急性増悪の頻度が増加することが知られている。内因性免疫受容体の Toll-like receptor、NOD like receptor の中で、TLR2、TLR4、NOD1、NOD2 などが細菌に共通する分子構造を認識することにより、炎症性サイトカイン、抗細菌性ペプチドなどが分泌され、炎症を惹起することが知られている。今回 COPD の気道において内因性免疫受容体の発現が修飾されることにより急性増悪の頻度が増加するのではないかと仮説を立て、前向き観察研究により検討を行った。京都大学病院通院中の COPD 患者について、安定期において問診、呼吸機能検査、誘発痰の採取を施行、その後12ヶ月間の増悪回数を症状日誌により観察した。誘発痰にて検討した4つの内因性免疫受容体の中で、TLR4 遺伝子発現のみが急性増悪の頻度との間に負の相関を示した。以上のことから、気道炎症細胞における