

A. 研究目的

[1] カルボシステイン (carboxymethylcysteine; CMC) は喀痰調整薬として日常臨床で広く使用されているが、近年その抗酸化作用に注目が集まっている。タバコ抽出液 (cigarette smoke extract; CSE) によるラット肺気腫に対する CMC の抑制効果と、その機序を検討した。

[2] COPD 患者肺を用いて、肺胞構成細胞とくに血管内皮細胞の maintenance factor である VEGF の上流因子である低酸素誘導因子 (以下 HIF-1 α) に着目し、この因子が重症 COPD 患者肺において低下しているのかどうか、また VEGF のみならず、既報の関連因子との関係、患者背景や呼吸機能などとの関係などについて調査した。

[3] 禁煙後においても COPD 症例の血中のアクロレイン濃度がコントロール群より高いことから、内因性のアクロレイン産生が COPD に関与している可能性が考えられる。活性化された好中球は、MPO-H₂O₂-chloride system によって、ヒドロキシアミノ酸を反応性の高いアルデヒドへ変化させることが報告されており、酸化ストレス下では、myeloperoxidase (MPO) によってスレオニンからアクロレインが産生されることが知られている。そこで内因性のアクロレインの産生に係わる MPO の遺伝子多型と COPD の関連について検討した。

B. 研究方法

[1] 6週齢のオス SD ラットを、①コントロール群、② CSE 群、③ CSE + CMC 125 mg/kg/day (低用量: L) 群、④ CSE + CMC 250 mg/kg/day (高用量: H) 群の4群に分けた。コントロール群は第1, 8, 15日にリン酸緩衝液 (PBS) を、CSE 群は第1, 8, 15日に CSE をそれぞれ腹腔内投与した。CMC は蒸留水に溶解し経食道的に連日投与し、第21日に全身麻酔下で採血と肺の摘出を行った。

① 組織学的検討

肺組織の HE 染色を行い、肺胞拡大の指標である mean linear intercept (MLI) と、肺胞破壊の指標である destructive index (DI) を計算した。

② 抗酸化力の測定

肺と血清の抗酸化力を、bioantioxidant power (BAP) テストにて測定した。

③ アポトーシスの検討

肺組織の TUNEL 染色を行い、TUNEL 陽性細胞をカウントし、apoptotic index (AI) を計算した。

④ ザイモグラフィー

肺の matrix metalloproteinase (MMP)-2 および MMP-9 の活性を、ザイモグラフィーを用いて測定した。

[2] 肺移植や手術の目的で切除された計26例の新鮮凍結肺組織を用い検討を行った。この26例の肺の内訳は、非喫煙健常者肺7例、GOLD 分類 stage I, II の肺6例、stage III, IV の肺13例であった。これらを順に no COPD 群、mild COPD 群、severe COPD 群の3群に分けて検討を行った。新鮮凍結肺から mRNA、核・細胞質蛋白を抽出し定量的 PCR およびウエスタンブロット法、ELISA 法に用いた。また一部の組織はパラフィン包埋後、免疫組織化学法を行った。

[3] 信州大学医学部附属病院を受診し、喫煙歴を有する。①気管支拡張薬投与後 FEV_{1.0}/FVC <70% or FEV_{1.0}/FVC <70% かつ %FEV_{1.0} <60%、② COPD の以外の気流制限を呈する疾患を除外した COPD 群260名と、健康診断・人間ドック目的で当科の関連病院を受診し、①50歳以上、10 pack years 以上の喫煙歴、② FEV_{1.0}/FVC >70%、%FVC >80% を有するコントロール群130名を対象とした。

C. 研究結果

[1] ① 組織学的検討

図1に肺組織の HE 染色と、MLI および DI を示す。CSE の投与により肺胞腔の有意な拡大と破壊が惹起されたが、これら変化は CMC の同時

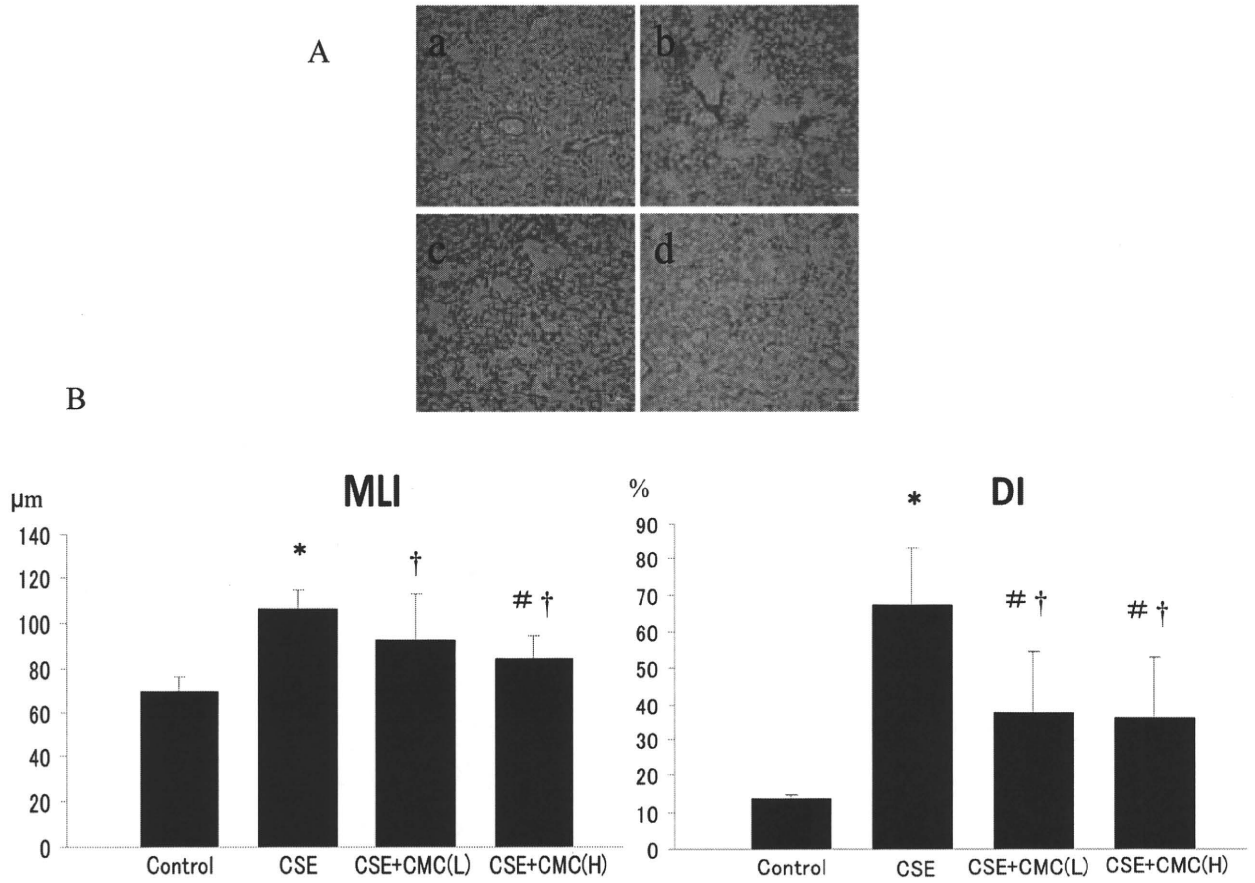


図1. 肺の組織学的検討。A : HE 染色 ; a コントロール群, b CSE 群, c CSE + CMC (L) 群, d CSE + CMC (H) 群, B : mean linear intercept (MLI) と destructive index (DI)

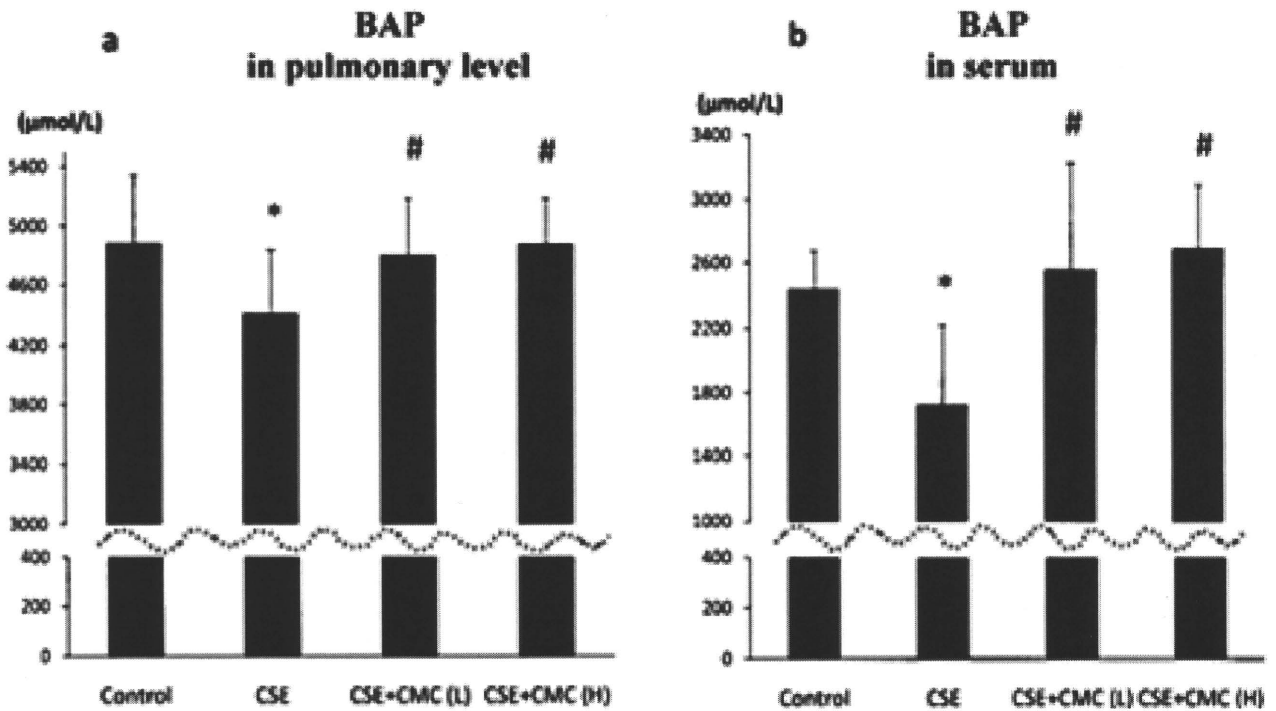


図2. 肺と血清の抗酸化力 (bioantioxidant power ; BAP)

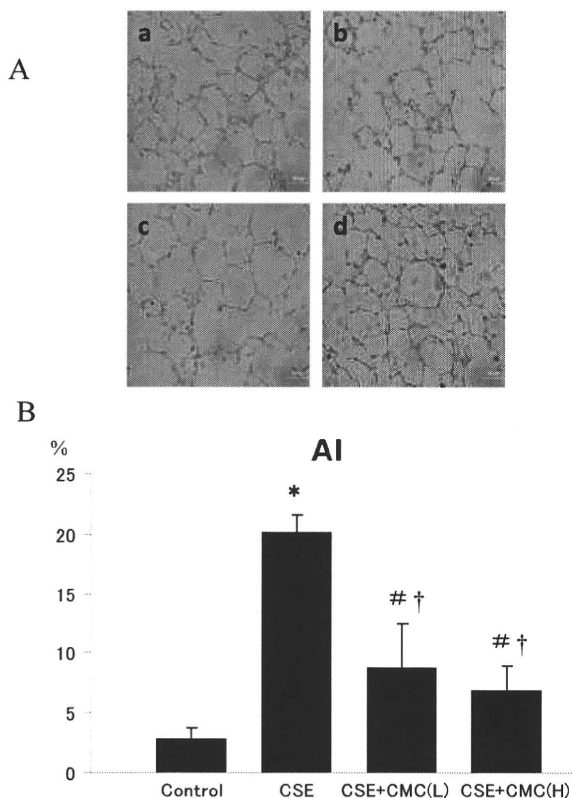


図3. 肺のアポトーシス。A : TUNEL 染色 ; a コントロール群, b CSE 群, c CSE+CMC (L) 群, d CSE+CMC (H) 群, B : apoptotic index (AI)

投与により有意に抑制された。

② 抗酸化力

図2に肺と血清の抗酸化力(BAP)を示す。CSEの投与により肺および血清のBAPは有意に低下したが、CMCの同時投与により回復を認めた。

③ アポトーシス

図3にTUNEL染色とAIを示す。CSEの投与により肺構成細胞のアポトーシスの著明な亢進を認めたが、CMCの同時投与により有意に抑制された。

④ MMP-2およびMMP-9

図4にザイモグラフィとコントロール群を100%とした時のMMP-2およびMMP-9の濃度比を示す。CSEの投与によりMMP-9の有意な増加を認めたが、CMCの同時投与によりMMP-2およびMMP-9の増加は抑制された。

[2] ① Western blot 法による核・細胞質蛋白の発現

個々のWestern blot法による蛋白発現の解析には、発現の程度をDensitometric analysisにより解

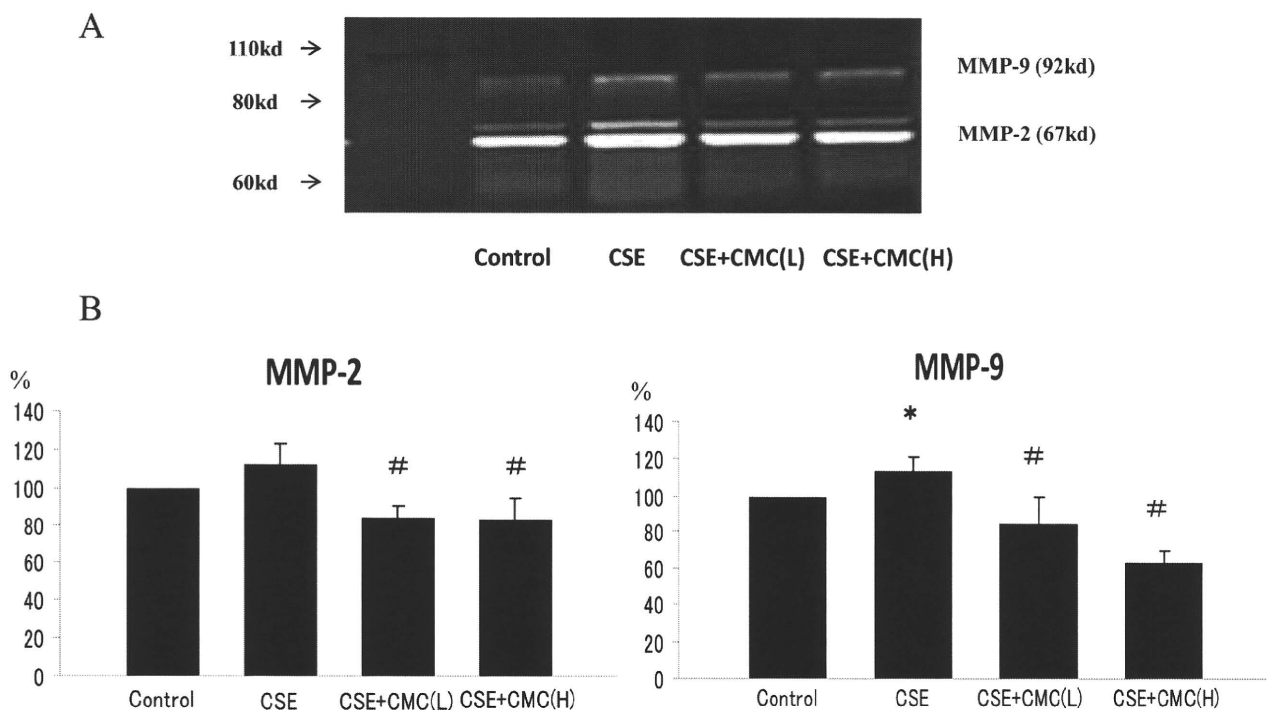


図4. 肺の matrix metalloproteinase (MMP)-2 および MMP-9。A : ザイモグラフィ, B : コントロール群を100%とした時のMMP-2 および MMP-9 の濃度比

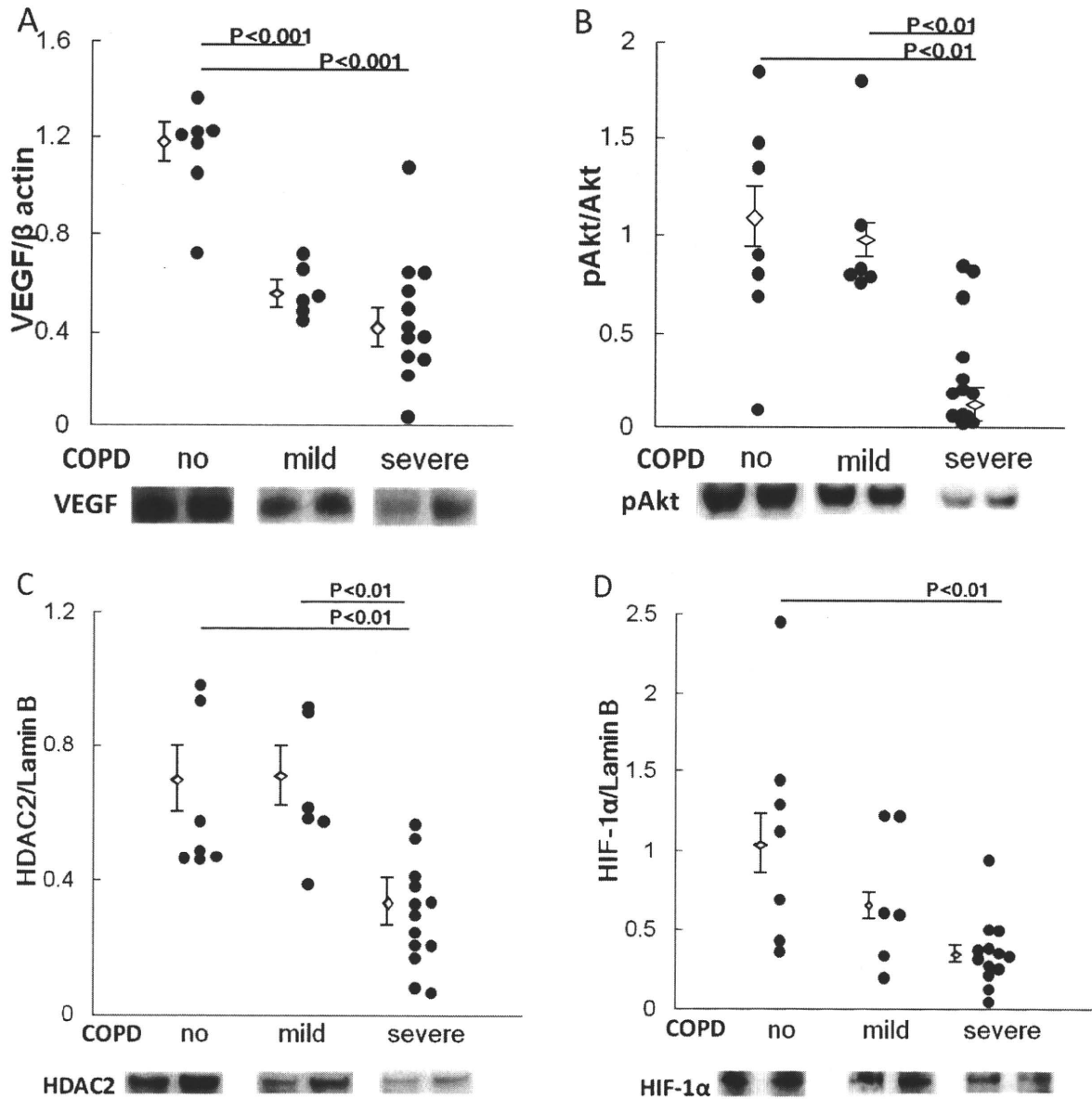


図5. Western blot 法による細胞質・核蛋白発現の検討

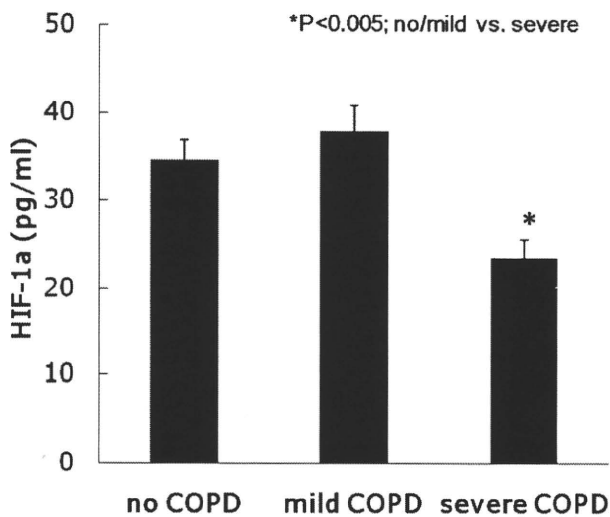


図6. ELISA 法による HIF-1α 蛋白発現の検討

析し定量評価した。細胞質蛋白として VEGF および phospho Akt (pAkt) の発現を検討した。Reference 蛋白として、VEGF に対しては β actin を、pAkt に対しては Akt を用いた (図 5 A, B)。核蛋白として HIF-1 α および HDAC2 の発現を検討した。Reference 蛋白としては双方とも Lamin B を用いた (図 5 C, D)。

これら 4 種の蛋白はいずれも no COPD 群に比べて severe COPD 群で有意に発現の低下を認めた。また、VEGF では no COPD 群と mild COPD 群との間に、pAkt および HDAC2 では mild COPD と severe COPD との間にも有意な発現の低

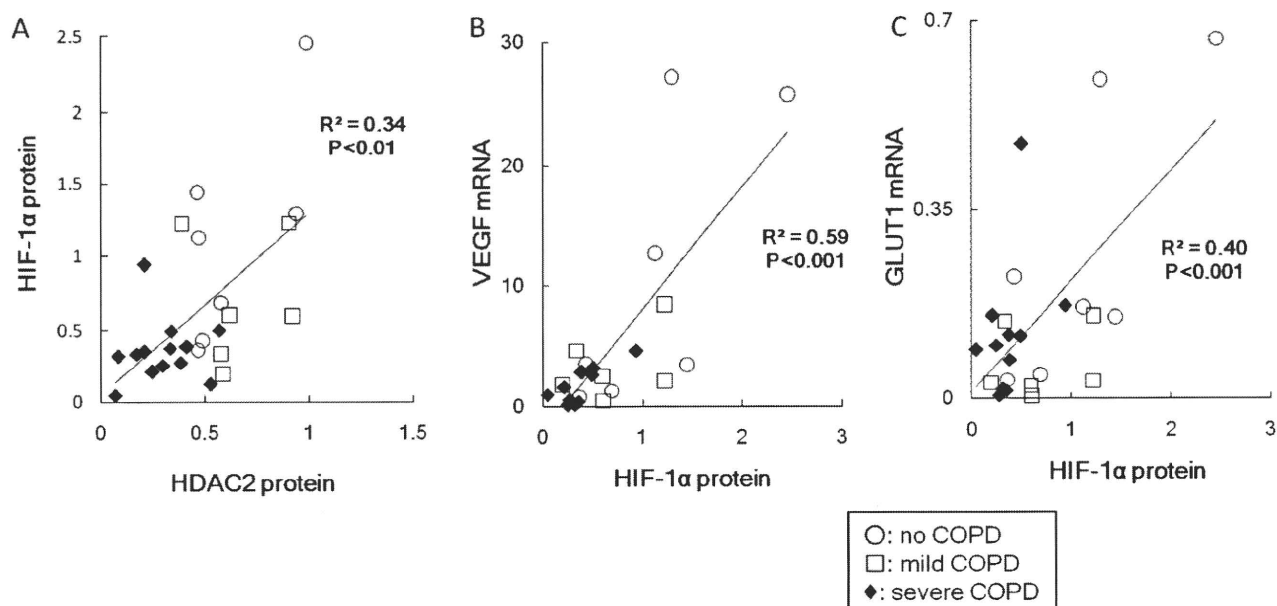


図7. HIF-1 α と HDAC2 蛋白の関係および HIF-1 α 下流シグナルの相関

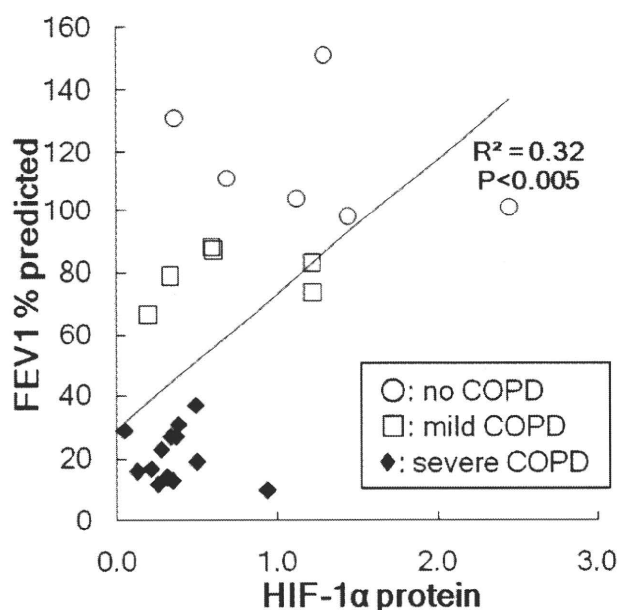


図8. HIF-1 α 蛋白発現と %FEV1 との相関関係

下を認めた (図5)。

② ELISA 法による HIF-1 α 蛋白の発現解析

Western blot 法で得られたデータの信ぴょう性を確認するために、より定量性が高いと思われる ELISA 法を用いた解析を行った。図6に示すように、ELISA 法によっても no COPD 群と比べて severe COPD 群の HIF-1 α 蛋白発現は有意に低下していた。

③ HIF-1 α 蛋白発現と HDAC2 蛋白発現の関係

すでに COPD 肺での発現の低下が報告されている HDAC2 との関連を検討したところ、Western blot 法による HDAC2 蛋白と HIF-1 α 蛋白発現との間に有意な相関関係が認められた (図7A)。また、HIF-1 α 蛋白の下流シグナルにあたると思われる、VEGF 遺伝子や VEGF 関連シグナル以外の下流シグナルである GLUT1 遺伝子との間にも有意な正の相関関係を認め、この HIF-1 α 蛋白がシグナル伝達に寄与していることが示唆された (図7B, C)。

④ HIF-1 α 蛋白発現と COPD 重症度との関係

Western blot 法による HIF-1 α 蛋白発現と一秒量との間には正の相関を認めた (図8)。一方で、HIF-1 α 蛋白発現と年齢、喫煙歴の間には有意な相関関係は認められなかった。

⑤ HIF-1 α の免疫組織化学的検討

末梢肺における HIF-1 α の免疫組織化学的検討を行ったところ、HIF-1 α 陽性細胞数の alveolar perimeter に対する割合は no COPD 群に比し、severe COPD 群で有意に低下していた (図9)。

⑥ HIF-1 α 蛋白と HIF-1 α 遺伝子および HDAC2 遺伝子発現との関連

Western blot 法による HIF-1 α 蛋白と定量 PCR 法による HIF-1 α 遺伝子および HDAC2 遺伝子

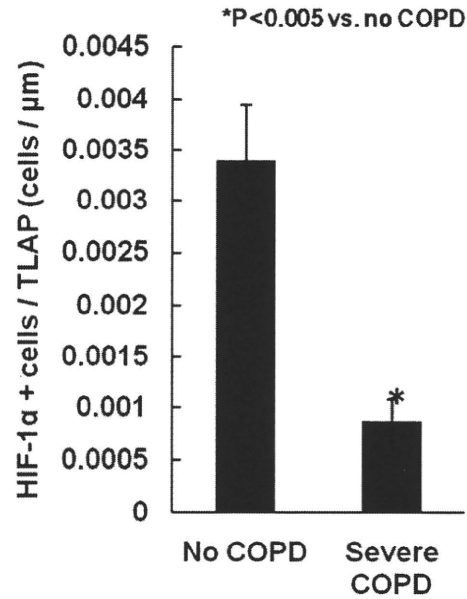
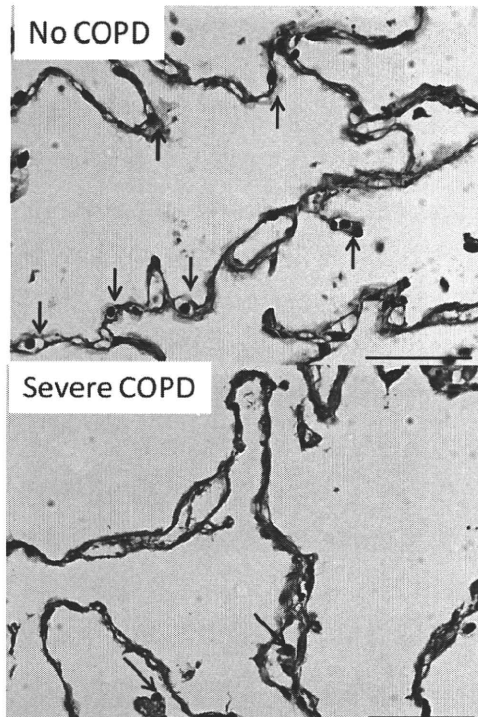


図9. HIF-1 α 蛋白発現における免疫組織化学的検討。TLAP = Total length of Alveolar Perimeter

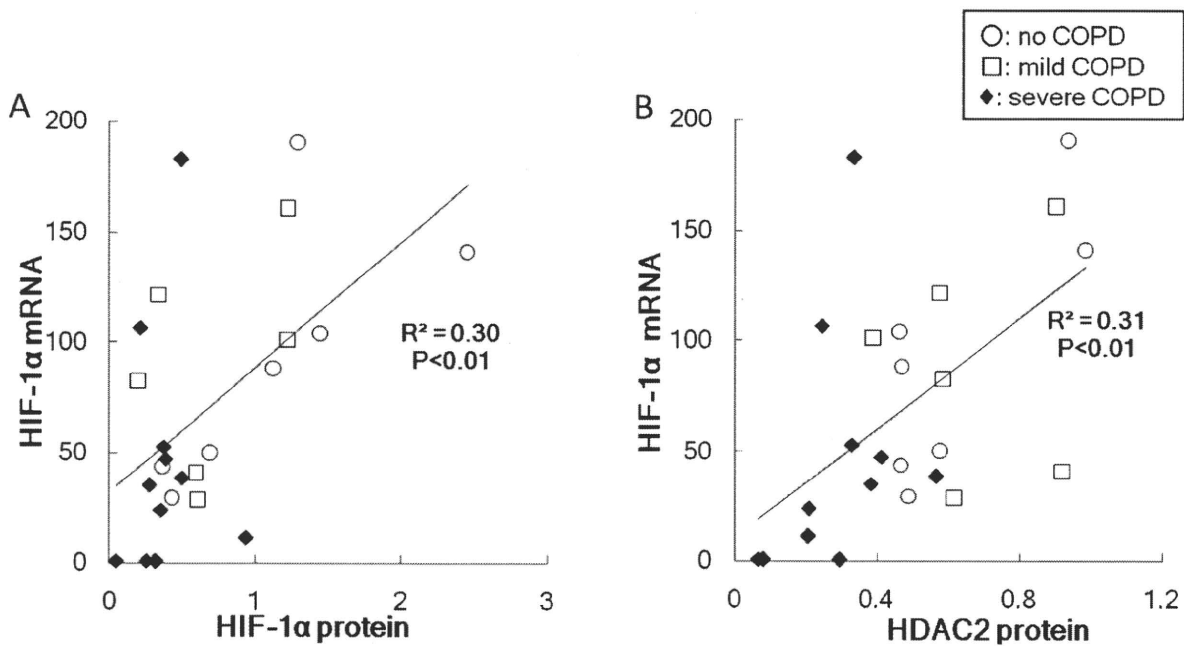


図10. HIF-1 α 蛋白と HIF-1 α 遺伝子・HDAC2 遺伝子との相関関係

(いずれも Reference geneは β actin) との関連を解析したところ、両遺伝子ともに HIF-1 α 蛋白発現との間に正の相関関係を認めた (図10A, B)。
 [3] MPO の血中濃度は、COPD 群とコントロール群との間で有意な差を認めなかった (図11)。MPO SNPs のアレル頻度に両群間で有意な差を認めなかった (表1)。さらに、COPD の重症度、

MPO 血中濃度、アクロレイン血中濃度と MPO SNPs との間に関連を認めなかった (表2)。

D. 考察

[1] CMC は喀痰調整薬として広く臨床応用されている薬剤である。2008年に発表された PEACE study では、COPD の増悪抑制効果が示された。

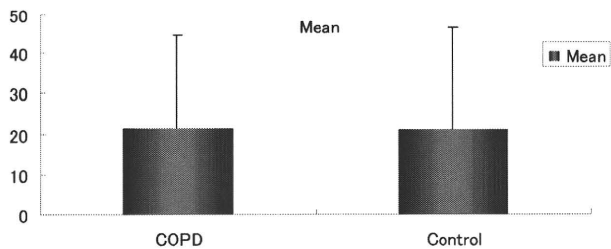


図11. MPO concentration in both groups. COPD : 21.4 ± 23.2 ng/ml, Control : 21.3 ± 25.5 ng/ml, p > 0.05 (Student t test)

近年の様々な基礎研究は、CMCの抗酸化作用を実証しており、特に肺に特異的に作用する可能性を示唆している。本研究では、CMCの抗酸化作用と、それに伴うアポトーシスの抑制およびプロテアーゼ活性の低下により、CSEによる肺気腫が防止された。CMCは副作用が少ない安価な薬剤である。今後は、抗酸化作用に焦点をあてた臨床応用に期待がかかる。CMCがCOPD、特に肺気腫の進行抑制薬として注目を集める可能性もある。

[2] ヒト COPD (肺気腫優位型) 肺を用いて、VEGFと同様にHIF-1 α 蛋白も有意に発現が低下しており、またこの低下とVEGF遺伝子との間に相関関係を認めたことで、実際に“Lung structure maintenance program”におけるVEGFの上流の因子としてHIF-1 α が位置することを証明し得た。また、我々の今回の検討はまた、既報である重症COPD肺でのHDAC2蛋白発現の低下を支持するものであった。このHDAC2蛋白の発現とHIF-1 α の蛋白と遺伝子いずれもが正の相関関係であったことと、HIF-1 α 蛋白と遺伝子発現の間にも正の相関があったことは、これまで考えられてきたHIF-1 α 蛋白の分解による活性制御の他に、HIF-1 α 遺伝子発現によるHIF-1 α シグナル伝達の経路の存在を示唆する所見として興味深いと思われた。また、HIF-1 α 蛋白発現の程度はCOPDの重症度を規定する要素である一秒量との間に相関関係が認められたが、一方で喫煙歴や年齢の間には相関関係が認められなかった。このことは

表1. The allele frequencies of the SNPs in cases and controls

dbSNP	Name	COPD 群 (n=260) freq	コントロール群 (n=130) freq	p* COPD vs コントロール
rs2107545 (T>C)	SNP1	0.11	0.12	ns
rs2243828 (A>G)	SNP2	0.11	0.12	ns
rs7208693 (C>A) (Val→Phe)	SNP3	0.14	0.13	ns
rs2071409 (A>C)	SNP4	0.09	0.08	ns

freq: minor allele frequency, ns: not significant, *p-values: Chi square test

表2. Association of FEV1% predict, MPO concentration, and Acrolein-lysine concentration with MPO genotypes in COPD group

	Allele	FEV1% predict (%)	MPO (ng/ml)	Acrolein-lysine (nmol/ml)	p value* FEV1% predict/MPO/Acrolein-lysine
rs2107545 T>C	Allele C (+)	55.8 ± 19.2	20.3 ± 14.0	157.7 ± 60.3	ns/ns/ns
	Allele C (-)	59.8 ± 22.4	21.0 ± 23.7	175.7 ± 78.8	
rs2243828 A>G	Allele G (+)	55.8 ± 19.2	20.3 ± 14.0	157.7 ± 60.3	ns/ns/ns
	Allele G (-)	59.8 ± 22.4	21.0 ± 23.7	175.7 ± 78.8	
rs7208693 C>A (Val→Phe)	Allele A (+)	58.3 ± 21.0	21.6 ± 22.5	167.4 ± 71.1	ns/ns/ns
	Allele A (-)	59.2 ± 22.1	20.4 ± 21.2	174.2 ± 82.9	
rs2071409 A>C	Allele C (+)	55.2 ± 18.5	19.6 ± 14.6	158.9 ± 21.8	ns/ns/ns
	Allele C (-)	58.9 ± 21.8	20.9 ± 22.5	174.1 ± 79.1	

Values are mean ± SD. By student's t test assuming dominant genetic model, ns: not significant

COPD 肺における HIF-1 α 蛋白の発現は喫煙歴や年齢とは独立した COPD の重症度予測因子であるといえよう。

[3] アクロレインは、グルタチオンによって代謝されるが、この反応は glutathione-S-transferases (GSTs) によって触媒される。GSTs には多くの isoform があり、GST の活性度が異なることが知られている。GSTM1 を保有しない喫煙者は、GSTM1 を保有する喫煙者と比較し、有意に DNA ダメージの頻度が高かったことが報告されている。内因性のアクロレインが COPD の病態に関連しているとすれば、MPO を介したアクロレインの産生ではなく、GST を介したアクロレインの代謝の相違が COPD の病態に関連している可能性が考えられた。

E. 結 論

[1] CMC は CSE によるラット肺気腫を抑制した。

[2] HIF-1 α は重症 COPD の病態形成に関与している可能性が示唆された。

[3] COPD の病態と MPO 遺伝子多型は関連を認めなかった。

F. 健康危惧情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Chen Y, Hanaoka M, Droma Y, Chen P, Voelkel NF, Kubo K: Endothelin-1 receptor antagonists prevent the development of pulmonary emphysema in rats. *Eur Respir J*, 35 : 904-912, 2010
2. Kanda S, Fujimoto K, Komatsu Y, Yasuo M, Hanaoka M, Kubo K: Evaluation of respiratory impedance in asthma and COPD by an impulse oscillation system. *Intern Med*, 49 : 23-30, 2010
3. Kitaguchi Y, Fujimoto K, Hanaoka M, Kawakami S, Honda T, Kubo K: Clinical characteristics of combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Respirology*, 15 : 265-271, 2010
4. Tsushima K, Sone S, Fujimoto K, Kubo K, Morita S, Takegami M, Fukuhara S: Identification of occult parenchymal disease such as emphysema or airway disease using screening computed tomography. *Copd* 7 : 117-125, 2010.
5. 久保恵嗣 : [COPD の診療 update] COPD 増悪の予防と対応. 日本医師会雑誌, 138 : 2523-2527, 2010
6. 花岡正幸 : [呼吸器病学 TOPICS 2009] 肺循環・肺損傷 低酸素性肺血管攣縮と肺高血圧の分子病態と治療法の新展開. 分子呼吸器病, 14 : 82-83, 2010
7. 巽 浩一郎, 中西宣文, 田邊信宏, 笠原靖紀, 久保恵嗣, 平井豊博, 三嶋理晃, 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「呼吸不全に関する調査研究班」: 肺動脈性肺高血圧症 (PAH) および慢性血栓性肺高血圧症 (CTEPH). 日本呼吸器学会雑誌, 48 : 551-564, 2010
8. 漆畑一寿, 久保恵嗣 : [COPD 診療は難しい! 新たな転換期を迎えた COPD 診療の実践とコツ] COPD 患者への在宅酸素療法および人工呼吸療法. 治療, 92 : 1823-1827, 2010
9. 漆畑一寿, 花岡正幸 : 気道 睡眠時無呼吸症候群 診断と最新治療トレンド. 臨床麻酔, 34 : 329-340, 2010

2. 学会発表

1. 池川香代子, 松尾明美, 藤本圭作, 久保恵嗣 : 当院での人間ドックにおける携帯用終夜睡眠呼吸グラフ SD-101 結果の検討. 日本呼吸器学会雑誌, 48 : 232, 2010
2. 藤本圭作, 吾妻俊彦, 小松佳道, 漆畑一寿, 久保恵嗣 : 簡易睡眠呼吸障害検査機器 SD-101 による睡眠呼吸障害の日々の変動に関する検討. 日本呼吸器学会雑誌, 48 : 349,

2010

3. 藤本圭作, 牛木淳人, 小松佳道, 吾妻俊彦, 久保恵嗣: 長時間作用性気管支拡張薬にても労作時息切れが残存する中等症以上の COPD に対する短時間作用性気管支拡張薬の add-on 効果について. 日本呼吸器学会雑誌, 48 : 234, 2010
 4. 藤本圭作, 北口良晃, 久保恵嗣: CT 検診における COPD の認識と評価 HRCT画像による COPD のフェノタイプと臨床的特徴. CT 検診, 17 : 11, 2010
 5. 松尾明美, 池川香代子, 長澤正樹, 藤本圭作, 久保恵嗣: 携帯用終夜睡眠呼吸グラフ SD-101 を用いた慢性腎不全腹膜透析患者における睡眠呼吸障害の検討. 日本呼吸器学会雑誌, 48 : 232, 2010
 6. 小林信光, 松村雲登卓瑪, 町田良亮, 小坂充, 北口良晃, 伊東理子, 花岡正幸, 小林俊夫, 久保恵嗣: 長野県松本市A地区の高齢者における閉塞性肺疾患の検討. 日本呼吸器学会雑誌, 48 : 242, 2010
 7. 北口良晃, 藤本圭作, 津島健司, 山本 洋, 花岡正幸, 久保恵嗣: 喘息管理における呼気 NO の有用性について. 日本呼吸器学会雑誌, 48 : 180, 2010
 8. 伊東理子, 花岡正幸, 小泉知展, 山本 洋, 津島健司, 漆畑一寿, 神田慎太郎, 北口良晃, 吾妻俊彦, 藤本圭作, 久保恵嗣: 閉塞性肺疾患 肺気腫肺線維症合併症例の気腫部と線維部の遺伝子発現の相違について. 日本呼吸器学会雑誌, 48 : 125, 2010
 9. 重田文子, 田辺信宏, 清水秀文, 坂尾誠一郎, 多田裕司, 笠原靖紀, 滝口裕一, 増田政久, 巽浩一郎, 久保恵嗣: 日本における慢性血栓栓性肺高血圧症 (CTEPH) の性差とその臨床的特徴について. 日本内科学会雑誌, 99 : 235, 2010
 10. 江田清一郎, 藤本圭作, 久保恵嗣: 長野県内訪問看護ステーションへの呼吸ケアに関する 2009年度アンケート報告. 日本呼吸器学会雑誌, 48 : 184, 2010
 11. 小松佳道, 藤本圭作, 漆畑一寿, 津島健司, 山本 洋, 花岡正幸, 久保恵嗣, 本田孝行: 信州大学医学部付属病院受診者に潜在する閉塞性換気障害を呈する患者の実態調査と科科連携. 日本呼吸器学会雑誌, 48 : 203, 2010
 12. 岡村晴美, 上條真喜子, 島田明美, 山越かおり, 松尾明美, 久保恵嗣: 呼吸不全患者に対する災害対策ネットワーク構築に向けて. 日本呼吸ケア・リハビリテーション学会誌, 20 : 173s, 2010
- H. 知的財産の出願・登録状況 (予定を含む)
- なし

COPD assessment test (CAT) の寄与因子に関する研究

研究分担者 谷 口 博 之

公立陶生病院参事兼呼吸器・アレルギー内科部長

研究要旨

COPD アセスメントテスト（以下 CAT）は健康関連 QOL（SGRQ）との関連性が報告されているが、肺機能検査、呼吸困難感、運動耐容能、精神心理的な因子などとの相関性について十分には検証されていない。当施設で CAT と同時期に多面的に評価を行った COPD 患者30人を対象とした。CAT と健康関連 QOL・肺機能検査・呼吸困難感・運動耐容能・精神心理学的因子との相関を検討した。男性29人、女性1人、平均年齢72.4歳、CAT 総合点の平均18.4。CAT は SGRQ と Symptom ($R=0.659$, $p<0.0001$), Activity ($R=0.583$, $p=0.0005$), Impact ($R=0.636$, $p<0.0001$), Total ($R=0.711$, $p<0.0001$) の各ドメインで相関を認めた。肺機能検査では、%FEV₁ ($R=-0.448$, $p=0.0122$), 呼吸困難感では、MMRC ($\rho=0.443$, $p=0.0171$), BDI ($\rho=-0.492$, $p=0.0081$), 6MWT 終了時の Borg score ($\rho=-0.582$, $p=0.0017$), 運動耐容能では、6MWT ($R=-0.426$, $p=0.0179$), VO₂ max ($R=-0.544$, $p=0.0034$), 精神心理学的因子の HADS では不安 ($\rho=0.719$, $p=0.0001$), 抑うつ ($\rho=0.427$, $p=0.0214$) で有意な相関関係を認めた。CAT は SGRQ との相関が報告されていたが、肺機能検査・呼吸困難感・運動耐容能・精神心理学的因子とも相関を認め、寄与因子と考えられる。

A. 研究目的

COPD は慢性に進行する気流制限を特徴としており、労作時の呼吸困難を来し日常生活に支障をきたす。そのため COPD の治療の目的の一つとして健康関連 QOL の改善は重要である。COPD の健康関連 QOL を評価するツールとして従来からあるものには、呼吸器疾患に特異的な調査票として Chronic Respiratory Disease Questionnaire (CRQ), St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ), 一般的な QOL 調査票として the Medical Outcomes Study Short Form (SF36) などがあつる。これらの質問票は治療の効果判定などには有用であるが、SGRQ では50項目の質問からなるなど、煩雑で日常臨床では使用しづらい欠点があつ

た。2009年に Jones らが開発した COPD アセスメントテスト (CAT) は、8項目の質問に対し、問題がない場合0点、重篤な場合には5点をつけて合計点で判定するもので、SGRQ との良好な相関が報告されている。CAT 日本語版は相澤らにより開発され、本邦においても日常臨床でも用いることができる。

COPD における健康関連 QOL の寄与因子については、肺機能検査・呼吸困難感・運動耐容能・精神心理学的因子など種々の要因が影響を及ぼしている。CAT の寄与因子についても同様な要因が影響を及ぼしていると考えられる。今回我々は CAT の寄与因子について検討した。

B. 研究方法

公立陶生病院に通院中の COPD 患者で CAT と同時期に多面的な評価を行った30名(男性29名)を対象にした。対象患者の基準は、(1) FEV₁/FVC が70%未満、(2) 安定期(評価前1年以内に感染や急性増悪がない)、(3) 年齢は50歳以上、90歳未満、(4) ステロイド内服なし、(5) 心疾患の合併なし、(6) そのほかの重篤な病態の合併(脳血管障害、関節炎、悪性疾患)なし、とした。

多面的な評価として、健康関連 QOL、肺機能検査、呼吸困難感、運動耐容能、精神心理学的因子を施行した。健康関連 QOL は SGRQ (St George's Respiratory Questionnaire) を用いた。肺機能検査 (CHESTAC-55V; Chest: 東京, 日本) は肺活量 (vital capacity: VC)、一秒量 (forced expiratory volume in one second: FEV₁)、残気量 (residual volume: RV) を全肺気量 (total lung capacity: TLC) で除した RV/TLC、肺拡散能 (carbon monoxide diffusing capacity: DLco) を検討した。日常の呼吸困難感の評価は ATS/ERS の MRC 息切れスケール (Modified Medical Research Council: MMRC) と、Baseline Dyspnea Index (BDI) を使用した。また6分間歩行試験終了時の呼吸困難 (Borg score at the end of exercise) も測定した。運動耐容能は6分間歩行試験 (6 minutes walk test: 6MWT)、自転車エルゴメーター (Ergometer 232CXL; COMBI: 東京, 日本) による漸増運動負荷試験時の最大酸素摂取量: VO₂ max) を測定した。漸増運動負荷試験は厚生労働省呼吸不全班の標準法に従い施行した。2分間のウォーミングアップ後に、10ワット/分のペースで負荷を増加し、運動中の酸素摂取量を測定 (Centaura-1: Chest) した。精神心理学的因子は HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) を用いた。この報告は後ろ向きの横断研究で行った。

CAT と SGRQ、肺機能検査、運動耐容能、HADS の各指標との相関関係についてはピアソ

ン相関係数の検定を行った。CAT と呼吸困難感の指標については Spearman の順位相関係数の検定を行った。統計解析ソフトには SPSS Statistics 17.0 (日本 IBM, 東京) を用いた。

C. 研究結果

対象患者は男性29名、女性1名、平均年齢72.5歳であった。肺機能検査では VC は平均 2.80 l (予測値の82.3%)、FEV₁が平均 0.93 l (予測値の44.7%)、DLco は 6.50 ml/mim/mmHg (予測値の47.0%)、RV/TLC 48.7%であった。呼吸困難スケールでは MMRC が2.2、BDI が6.5、6MWT 終了時の Borg score が6.5であった。運動耐容能では 6MWT が 423.3 m、VO₂ max が 12.1 ml/min/kg (予測値の41.8%)であった。HADS は不安が5.7、抑うつが7.2であった。

CAT 総合点は平均18.4 (範囲3~16) で、図1のようにほぼ正規分布を示している。SGRQ は symptom 60.1, activity 70.7, impact 38.5, total 51.9 で、同様に正規分布を示した。

CAT と SGRQ の相関は、symptom (R=0.659, p<0.0001), activity (R=0.583, p=0.0005), impact (R=0.636, p<0.0001), total (R=0.711, p<0.0001) といずれも有意で良好な相関関係を示した。

CAT と肺機能検査、呼吸困難感、運動耐容能、精神心理学的因子との単回帰分析を行った。肺機能検査では FEV₁ (r=-0.370, p=0.0439), % FEV₁ (r=-0.448, p=0.0122) で有意な相関関係を認めしたが、VC・RV/TLC・DLco・DLco/VA では有意な相関関係を示さなかった。呼吸困難感では、MMRC (ρ =0.443, p=0.0171), BDI (ρ =0.492, p=0.0081), 6MWT 終了時の Borg score (ρ =0.582, p=0.0017) と有意な相関関係を認めた。運動耐容能では 6MWT (R=-0.426, p=0.0179), VO₂ max (R=-0.544, p=0.0034) と有意な相関関係を認めた。精神心理学的因子の HADS では不安 (ρ =0.719, p=0.0001), 抑うつ (ρ =0.427, p=0.0214) と有意な相関関係を認め

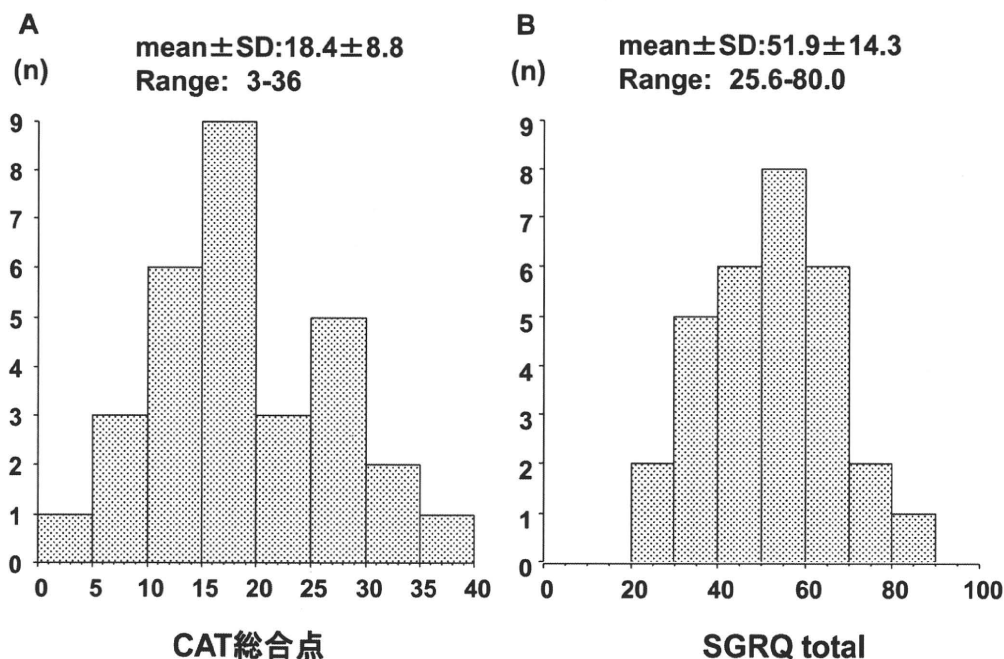


図 1

た。

D. 考 察

今回我々は30例の COPD 患者を対象として、CAT の寄与因子を検討した。CAT は SGRQ の各ドメインと有意な相関を示し、肺機能検査において FEV₁・%FEV₁ と、呼吸困難感では MMRC、BDI、6MWT 終了時の Borg score、運動耐容能では 6MWT、VO₂ max、精神心理学的因子として HADS の不安と抑うつと有意な相関を認めた。

CAT は2009年に Jones らによって開発され、安定期の COPD 患者227例において SGRQ-C との相関は $r=0.8$, $p<0.0001$ と良好であったことが示されている。この論文の中では急性増悪時においても67例で検討され、 $r=0.78$ と良好な相関が示されている。2010年に相澤らは COPD 患者301例を対象とした検討で、CAT の日本語版と SGRQ-C は $r=0.82$, $p<0.001$ と良好な相関を報告している。今回30例の検討においても SGRQ と良好な相関がみられ、CAT は簡便な質問票であるが健康関連 QOL を良く反映していると思われる。

COPD における健康関連 QOL の寄与因子につ

いて、種々の報告がされている。1998年に Hajiro らは143例の COPD 患者を対象に SGRQ と CRQ・Breathing Problems Questionnaire (BPQ) について検討し、単相関では肺機能検査 (VC, FEV₁, DLCO/VA) とは有意だが弱い相関 ($R=-0.24\sim-0.36$) を示し、運動耐容能、呼吸困難感、精神心理学的因子とは中等度の相関を示したと報告している。また多変量解析では、SGRQ は BDI・HADS の不安・VO₂ max が、CRQ と BPQ においては BDI・HADS の不安が独立した寄与因子であった。2008年の Duiverman らの報告では72例の高炭酸ガス血症を伴う COPD 患者を対象とし、CRQ と Maugeri Respiratory Failure (MRF-28)・Severe Respiratory Insufficiency (SRI) の質問票を検討している。この報告では、身体的なドメインは運動耐容能・呼吸困難感・日常生活、精神的なドメインでは不安・抑うつが強く相関したとしている。今回の検討において CAT も種々の寄与因子が考えられるが、症例数が少ないため単相関のみの検討であり、独立した寄与因子を確認するには症例数を増やして多変量解析を行う必要があると考えられる。

E. 結論

今回の我々の検討において、従来の報告と同様に CAT は SGRQ と有意に相関した。CAT は、肺機能検査において FEV₁・%FEV₁ と、呼吸困難感では MMRC, BDI, 6MWT 終了時の Borg score, 運動耐容能では 6MWT, VO₂ max, 精神心理学的因子では HADS の不安と抑うつと有意な相関を認めた。CAT の寄与因子は過去の SGRQ の寄与因子と類似性を有し、簡便な健康関連 QOL 調査票として日常臨床でも応用可能と考えられる。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 近藤康博, 谷口博之: 第6章 ARDS の治療 [ARDS の呼吸管理] 53 ARDS における NPPV. 別冊・医学のあゆみ, 最新 ARDS のすべて, 307-312, 2010
2. Aso H, Kondoh Y, Taniguchi H, Kimura T, Nishiyama O, Kato K, Kataoka K, Hasegawa Y: Noninvasive ventilation in patients with acute exacerbation of pulmonary tuberculosis sequelae. *Intern Med*, 49: 2077-2083, 2010
3. Ichikawa M, Suzuki R, Kataoka K, Noda Y, Shindoh J, Matsumoto S, Tanikawa Y, Suzuki K, Baba K, Shindo Y, Kondo M, Imaizumi K, Kume H, Hasegawa Y, Takagi K, Taniguchi H: Second-line weekly paclitaxel in resistant or relapsed non-small cell lung cancer treated with docetaxel and carboplatin: a multi-center phase II study. *Lung Cancer*, 69: 319-22, 2010

2. 学会発表

1. 長田芳幸, 近藤康博, 谷口博之, 木村智樹, 片岡健介, 多賀 収: 急性期 NPPV にて救命しえた COPD 症例の長期予後. 第50回日

本呼吸器学会学術講演会, 2010年4月, 京都 (日本呼吸器学会雑誌, 48巻増刊: p 230, 2010年)

2. 龍華美咲, 長谷川隆一, 丹羽雄大, 片岡健介, 多賀 収, 木村智樹, 近藤康博, 谷口博之: 抜管後呼吸不全に対する NPPV (非侵襲的陽圧人工換気) の効果. 第50回日本呼吸器学会学術講演会, 2010年4月, 京都 (日本呼吸器学会雑誌, 48巻増刊: p 230, 2010年)
3. 森下真梨子, 谷口博之, 近藤康博, 木村智樹, 片岡健介, 多賀 収, 木村元宏: ポセタンにて治療した強皮症関連間質性肺炎に伴う肺高血圧症3症例の検討. 第22回日本アレルギー学会春季臨床大会, 2010年5月 (アレルギー, 59巻(3-4): p 461, 2010年)
4. 小川陽子, 大矢なぎさ, 小野 薫, 横山裕, 片岡健介, 木村智樹, 近藤康博, 谷口博之: 慢性呼吸不全患者の終末期呼吸困難に対するオピオイド使用の経験. 第20回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会, 平成22年10月, 長崎 (日本呼吸ケア・リハビリテーション学会誌, 20巻 Suppl: p 155s, 2010年)
5. 鈴木 淳, 谷口博之, 近藤康博, 木村智樹, 片岡健介: 急性経過の呼吸器疾患に対する気管支肺胞洗浄検査の検討. 第20回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会, 平成22年10月, 長崎 (日本呼吸ケア・リハビリテーション学会, 20巻 Suppl: p 232s, 2010年)
6. 長田芳幸, 谷口博之, 近藤康博, 木村智樹, 片岡健介: 当院での COPD における在宅 NPPV 導入症例の長期予後. 第20回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会, 平成22年10月, 長崎 (日本呼吸ケア・リハビリテーション学会誌, 20巻 Suppl: p 285s, 2010年)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

特記事項なし

“肺移植適応患者の予後と QoL の調査”に関する研究

研究分担者 伊 達 洋 至

京都大学大学院医学研究科気管外科学講座呼吸器外科教授

研究要旨

背景：重篤な呼吸器疾患による肺移植待機患者の健康関連 QoL は障害されている。しかし肺移植待機患者における異なる健康関連 QoL 質問票の寄与因子を比較検討した報告はない。

方法：新たに肺移植レシピエントに名簿に記載された46人の患者に対し、健康関連 QoL 評価として、呼吸器特異的な St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) 日本語版、Maugeri Respiratory Failure (MRF-26) 質問票日本語版および Severe Respiratory Insufficiency (SRI) 質問票日本語版を実施した。

結果：平成22年12月9日の自転で3施設（岡山大学11名、東北大学8名、京都大学27名）より計46名（男性23名、女性23名、平均年齢40.5歳）の登録が得られた。

考察：今後も引き続き、肺移植待機患者の登録を継続し、予後を明らかにし、その長期経過を、呼吸機能の生理学的指標と健康関連 QoL などの患者報告型指標に関して多面的に検討する。特に、移植を実施できた患者、出来なかった患者を分別して解析して、移植の効果を検討する必要がある。こうして、日本の肺移植と待機患者の現状を明らかにし、今後予後と QoL 改善に向けて努力を重ねていく。

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) 肺移植適応患者は健康関連 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、健康関連 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ことが可能になる。特に今回は、複数の健康関連 QoL の質問票を用いることにより、それらの機能を寄与因子も含めて比較し、それらの特性を明らかにしていき、肺移植待機患者の評価に適切な質問票を

検討する。

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、患者の呼吸困難や健康関連 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断的に検討する。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、健康関連 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

生理学的な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。

これら1)～3)を通して、日本における肺移植適応患者の現状を多面的に包括的に明らかにし、重症度をいかに評価するかの礎とし、患者の生存期間や QoL を含めた予後の改善に直結できることを目的とした。

B. 研究方法

1. 研究のデザインの種類

前向きコホート研究

2. 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

3. 対象者の選択

1) 選択の場

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。

なお、本試験は、各実施施設で医の倫理委員会の承認を得てから実施するものとする。

2)-1 包含基準

- 新規の脳死および生体成人肺移植適応患者（16歳以上）。

2)-2 除外基準

- 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

3) 対象者の人数およびその算定根拠、また、研究期間に関して

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。

また、現在移植をうけられる患者の平均的な移植までの待機時間を鑑みると、5年の研究期間が

適切と考えられた。

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。

4. 介入や追跡の方法

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

5. 測定項目、測定時期、測定方法

患者の1年毎に外来受診時に下記を評価する。

患者背景要因として測定するもの

年齢、性別、身長体重、喫煙歴、基礎疾患、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、採血、6分間歩行距離

質問票による呼吸困難、健康関連 QoL、精神状態（不安抑うつ）、睡眠の質の評価

質問票の種類は下記をまとめたアンケート冊子を作成した（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 Scale¹⁾（呼吸困難の評価）

SF-36²⁾（包括的な QoL の評価）

St. George's Respiratory Questionnaire³⁾（呼吸器疾患特異的な QoL の評価）

Severe Respiratory Insufficiency Questionnaire⁴⁾（呼吸不全用 QoL 評価）

Maugeri Respiratory Failure Questionnaire⁵⁾（呼吸不全用 QoL 評価）

Hospital Anxiety and Depression Scale⁶⁾（不安抑うつの評価）

Pittsburgh Sleep Quality Index⁷⁾（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）

6. 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、特に患者に与える多大な侵襲はない。

7. 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、6分間歩行距離、採血データ、呼吸困難、健康関連 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⁸⁾を使用する。

（倫理面への配慮）

当研究は京都大学大学院医学研究科・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（京都大学大学院医学研究科呼吸管理睡眠制御学）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。

C. 研究結果

本臨床研究を、国際的な臨床試験登録サイトに登録した（Clinical Trials. gov Identifier: NCT 00905463）。各実施施設で、医の倫理委員会の承認を得た。

平成22年12月9日の時点で3施設（岡山大学11名、東北大学8名、京都大学27名）より計46名（男性23名、女性23名、平均年齢40.5歳）の登録が得られた。

基礎疾患の内訳は、COPD（肺気腫）6名、リンパ脈管筋腫症（LAM）5名、閉塞性細気管支炎12名、間質性肺炎10名、肺高血圧症2名、気管支拡張症6名、多発性肺動静脈瘻1名、多発性肺嚢胞症2名、サルコイドーシス1名、びまん性汎細気管支炎1名であった。

また平成22年12月9日現在計18名の1年目の追跡調査が終了した。内訳は下記のとおりである。

移植実施あり5名（すべて生体肺移植）、閉塞性細気管支炎4名、間質性肺炎1名、移植実施なし13名、生存17名、死亡1名（移植実施なし患者）

D. 結論

今後も引き続き、肺移植待機患者の登録を継続し、予後を明らかにし、その長期経過を、呼吸機能の生理学的指標と健康関連 QoL などの患者報告型指標に関して多面的に検討する。特に移植を

実施できた患者，出来なかった患者を分別して解析して，移植の効果を検討する必要がある。こうして，日本の肺移植と待機患者の現状を明らかにし，今後予後と QoL 改善に向けて努力を重ねていく。

E. 研究発表

1. 論文発表

英文著書

1. Date H, Shimizu N: Living donor lobar lung transplantation. In: Hakim N, Canelo R, Papalois V, eds. Living Related Transplantation. London: Imperial College Press, 143-61, 2010

日本語著書

2. 伊達洋至: 肺高血圧症と肺移植 2. 山口徹, 高本眞一, 小室一成, 佐地 勉 (編), Annual Review 循環器. 中外医学社, pp 245-248, 2010

2010, 3.2010, 伊達洋至: 縦隔および横隔膜, 北島政樹 (監), 加藤治文, 畠山勝義, 北野正剛 (編), 標準外科学第12版. 医学書院, pp 434-442, 2010

論文

1. Nakamura K, Shimizu J, Kataoka N, Hashimoto K, Ideda T, Fujio H, Ohta-Ogo K, Ogawa A, Miura A, Mohri S, Nagase S, Morita H, Kusano KF, Date H, Matsubara H, Mochizuki S, Hashimoto K, Kajiya F, Ohe T: Altered nano/micro-order elasticity of pulmonary artery smooth muscle cells of patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol*, 140(1): 102-107, 2010
2. Ikeda T, Nakamura K, Akagi S, Kusano KF, Matsubara H, Fujio H, Ogawa A, Miura A, Miura D, Oto T, Yamanaka R, Otsuka F, Date H, Ohe T, Ito H: Inhibitory effects of simvastatin on platelet-derived growth factor signaling in pulmonary artery smooth muscle cells from patients with idiopathic pulmonary arterial

hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*, 55(1): 39-48, 2010

3. Shoji T, Bando T, Fujinaga T, Date H: Living-donor single-lobe lung transplant in a 6-year-old girl after 7-month mechanical ventilator support. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 139 (5): e112-113, 2010
4. Hamakawa H, Sakai H, Takahashi A, Zhang J, Okamoto T, Satoda N, Aoyama A, Chen F, Fujinaga T, Shoji T, Bando T, Mishima M, Wada H, Date H: Forced oscillation technique as a non-invasive assessment for lung transplant recipients. *Adv Exp Med Biol*, 662: 293-298, 2010
5. Shoji T, Bando T, Fujinaga T, Okubo K, Yukawa N, Mimori T, Date H: Living-donor lobar lung transplantation for interstitial pneumonia associated with dermatomyositis. *Transplant Int*, 23 (5): e10-11, 2010
6. Aoyama A, Omasa M, Kondo N, Chen F, Date H, Bando T: Post-transplant lymphoproliferative disorder following cytomegalovirus reactivation in a lung recipient. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 58(5): 251-254, 2010
7. Chen F, Fujinaga T, Shoji T, Yamada T, Nakajima D, Sakamoto J, Sakai H, Bando T, Date H: Perioperative assessment of oversized lobar graft downsizing in living-donor lobar lung transplantation using three-dimensional computed tomographic volumetry. *Transplant Int* 23(9): e41-44, 2010
8. Chen F, Sakai H, Miyahara R, Bando T, Okubo K, Date H: Repeat resection of pulmonary metastasis is beneficial for patients with colorectal carcinoma. *World J Surg*, 34(19): 2373-2378, 2010
9. Okamoto T, Chen F, Zhang J, Yamada T, Nakayama E, Morikawa H, Bando T, Date H: Establishment of an ex vivo lung perfusion model using non-heart-beating large pigs. *Transplant*

Proc, 42(5): 1598-1601, 2010

日本語論文

1. 伊達洋至：肺移植と閉塞性細気管支炎. 医学のあゆみ, 232(4) : 253-256, 2010
 2. 伊達洋至：肺動脈性肺高血圧症に対する移植治療. 循環器内科, 67(5) : 507-511, 2010
 3. 伊達洋至：日本における肺移植. 治療学, 44(8) : 890-893, 2010
- #### 2. 学会発表
1. 伊達洋至：特別ビデオセッション 小児に対する生体肺移植の技術革新. 第110回日本外科学会学術集会, 平成22年4月8-10日, 名古屋
 2. 伊達洋至：教育講演 肺移植の現状と課題. 第50回日本呼吸器学会学術講演会, 平成22年4月23-25日, 京都

Reference

1. Brooks SM: Surveillance for respiratory hazards. *ATS News*, 12-16, 1982
2. Ware JE, Sherbourne CD: The MOS 36-item short-form health survey (SF-36): I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*, 30: 473-483, 1992
3. 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*, 145: 1321-1327, 1992
4. 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*, 56: 752-759, 2003
5. Vidotto G, Carone M, Jones PW, et al: Mageri respiratory failure questionnaire reduced form: a method for improving the questionnaire using the rasch model. *Disabil Rehabil*, 29: 991-998, 2007
6. Zigmond AS, Snaith RP: The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*, 67: 361-370, 1983
7. Buysse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH, et al: The pittsburgh sleep quality index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*, 28: 193-213, 1989
8. 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*, 58: 532-539, 2005
9. Parekh PI, Blumenthal JA, Babyak MA, et al: Psychiatric disorder and quality of life in patients awaiting lung transplantation. *Chest*, 124: 1682-1688, 2003
10. Oga T, Tsukino M, Hajiro T, et al: Multidimensional analyses of long-term clinical courses of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Allergol Int*, 59: 257-265, 2010

[1] 肝肺症候群患者の周術期呼吸管理における非侵襲的陽圧換気の効果
[2] 閉塞型睡眠時無呼吸と肥満，構造的因子，機能的因子の関係の検討

研究分担者 陳 和 夫

京都大学大学院医学研究科呼吸管理睡眠制御学教授

研究要旨

[1] 肝肺症候群は肝疾患，肺内血管拡張，低酸素血症をきたす症候群で，重症例では肝移植が唯一の治療法となるが，術前 PaO₂ 60 mmHg 以下の症例は周術期の呼吸不全管理に難渋することが多く移植後の死亡率も高い。非侵襲的陽圧換気（noninvasive positive pressure ventilation：NPPV）は免疫不全に伴う急性呼吸不全に対する有用性は認められているが，重症肝肺症候群における肝移植後の呼吸器不全に対する NPPV 使用の報告はみられない。2003年7月～2009年3月に術前 PaO₂ 60 mmHg 以下の重症肝肺症候群 5 症例に対し生体肝移植術が施行され，術後呼吸不全に対し NPPV を施行した。症例1は4歳男児で術前 PaO₂ は 48.8 mmHg であった。肝移植後，高濃度酸素投与にもかかわらず著しい低酸素血症が持続するため術後9日目に NPPV を導入した。導入後，呼吸状態は速やかに改善した。その後，術前 PaO₂ 60 mmHg 以下の重症肝肺症候群 4 症例に対し，移植後呼吸管理のため抜管後早期に NPPV を導入した。症例1を含む5症例は再挿管・術後感染症・院内死亡といった合併症を併発せず退院することが可能であった。重症肝肺症候群の肝移植後呼吸不全に対する抜管後早期の NPPV 使用は，低酸素血症を予防し再挿管・院内死亡といった合併症を回避する可能性があると考えられた。

[2] 閉塞型睡眠時無呼吸（OSA）の発症において肥満は最も強い危険因子とされているが，顎顔面形態を中心とした解剖学的構造の異常に加えて，肺気量分画や気道抵抗などの機能的な異常も指摘されている。肥満に加えて，これらの構造的因子や機能的因子が，どのような相互関係を保ちつつ OSA の病態に関わっているかは明らかでない。2009年1月から2010年2月までに当科でポリソムノグラフィーを行った男性 OSA 患者134名に対してセファロメトリー，肺機能検査，Impulse oscillometry（IOS）を施行した。変数選択的多変量解析の結果，body mass index（BMI）（ $r^2=0.16$ ），セファロ分析での下顎平面舌骨間距離（ $r^2=0.06$ ），IOS での臥位 R20（ $r^2=0.13$ ）が無呼吸低呼吸指数（apnea/hypopnea index：AHI）の有意な決定因子であった。OSA の重症度で分別した群別解析を行ったところ，中等症～重症 OSA（AHI ≥ 15 ）では BMI と臥位 R20 が，正常～軽症 OSA（AHI < 15 ）では年齢と舌面積が有意な AHI の決定因子であった。患者の肥満度で分別した群別解析では，肥満者（BMI ≥ 25 ）では BMI，下顎平面舌骨間距離と臥位 R20 が，非肥満者（BMI < 25 ）では年齢のみが有意な AHI の決定因子であった。肥満に加えて，顎顔面形態や呼吸機能はそれぞれ独立して OSA の重症度と関係し，その程度は OSA の重症度や患者の肥満度によって異なった。