

図4. 肺のアポトーシス (2) 活性化カスパーゼ3の免疫染色 ; a : コントロール群, b : CSE 群, c : CSE+CMC (L) 群, d : CSE+CMC (H) 群

り肺構成細胞のアポトーシスの著明な亢進を認めましたが、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5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。

考 案

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<sup>10)</sup>では、COPDの増悪抑制効果が示された。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<sup>7,11)</sup>、特に肺に特異的に作用する可能性を示唆している<sup>12)</sup>。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。

結 論

CMCはCSEによるラット肺気腫を抑制した。この機序として、CMCの抗酸化作用によるアポトーシスの抑制やプロテアーゼ活性の低下が考えられた。

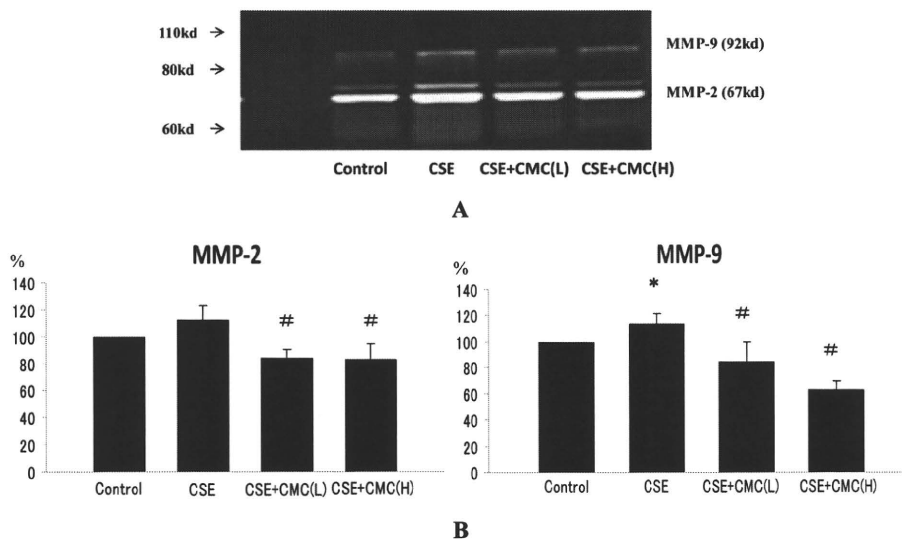


図5. 肺の matrix metalloproteinase (MMP)-2 および MMP-9 A. ザイモグラフィ B. コントロール群を100%とした時のMMP-2 および MMP-9 の濃度比

## 参考文献

1. Heffner JE, Repine JE: Pulmonary strategies of anti-oxidant defense. *Am Rev Respir Dis*, 140: 531-554, 1989
2. Halliwell B: Antioxidants in human health and disease. *Annu Rev Nutr*, 16: 33-50, 1996
3. Evans MD, Pryor WA: Cigarette smoking, emphysema, and damage to alpha 1-proteinase inhibitor. *Am J Physiol*, 266: L593-L611, 1994
4. Rahman I: Oxidative stress in pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: cellular and molecular mechanisms. *Cell Biochem Biophys*, 43: 167-188, 2005
5. Hooper C, Calvert J: The role for S-carboxymethylcysteine (carbocysteine) in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 3: 59-69, 2008
6. Pinamonti S, Venturoli L, Leis M, et al: Antioxidant activity of carbocysteine lysine salt monohydrate. *Panminerva Med*, 43: 215-220, 2001
7. Yoshida M, Nakayama K, Yasuda H, et al: Carbocysteine inhibits oxidant-induced apoptosis in cultured human airway epithelial cells. *Respirology*, 14: 1027-1034, 2009
8. Chen Y, Hanaoka M, Chen P, et al: Protective effect of beraprost sodium, a stable prostacyclin analog, in the development of cigarette smoke extract-induced emphysema. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 296: L648-L656, 2009
9. Chen Y, Hanaoka M, Droma Y, et al: Endothelin-1 receptor antagonists prevent the development of pulmonary emphysema in rats. *Eur Respir J*, 35: 904-912, 2010
10. Zheng JP, Kang J, Huang SG, et al: Effect of carbocysteine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (PEACE Study): A randomised placebo-controlled study. *Lancet*, 371: 2013-2018, 2008
11. Nogawa H, Ishibashi Y, Ogawa A, et al: Carbocysteine can scavenge reactive oxygen species in vitro. *Respirology*, 14: 53-59, 2009
12. Garavaglia ML, Bononi E, Dossena S, et al: S-CMC-Lys protective effects on human respiratory cells during oxidative stress. *Cell Physiol Biochem*, 22: 455-464, 2008

# 呼吸不全に関する基礎研究：COPD を中心に

長瀬 隆英<sup>1</sup>, 幸山 正<sup>1</sup>, 三谷 明久<sup>1</sup>, 石井 聡<sup>2</sup>

東京大学大学院医学系研究科呼吸器内科学<sup>1</sup>, 2秋田大学大学院医学系研究科生体防御学<sup>2</sup>

## はじめに

COPD, 特発性間質性肺炎, 気管支喘息などは, 呼吸不全を呈する呼吸器疾患であり, 治療の困難さや発症頻度から, 社会的にも極めて重大な疾患群である。これらの疾患の病態機序・治療標的は未だに不明であるため, 画期的な新治療法の開発が急務とされている。本研究では, COPD を中心として発生工学を駆使した基礎研究を遂行することにより, 呼吸不全を呈する難治性肺疾患の病態解明, 治療標的の同定, および新治療法の開発を目指す。

呼吸不全を呈する呼吸器疾患発症に関しては, 種々の化学物質が複雑に関与していると考えられ, TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 等のサイトカインなどが関与している可能性が報告されている。しかし, サイトカイン以外のメディエーターとの関連については, 十分な検討がなされていない。また, 治療の標的が不明確であるため, 有効な治療法, 治療薬も存在せず, 画期的な新治療法の開発が急務とされている。本研究では, 近年, その生理学的意義が注目されている各種メディエーターなどに着目し, 呼吸不全を呈する呼吸器疾患発症との関連を探索する。

## 対象と方法

### 〈CysLT2 受容体遺伝子ノックアウトマウスの作成〉

LTC<sub>4</sub>/D<sub>4</sub>/E<sub>4</sub>など cysteinyl LT の受容体 (CysLT1-R, CysLT2-R) は肺・気管支に豊富に存在し, 気管支喘息を含めた呼吸器疾患発症への関与が示唆される。特に, CysLT2-R は大きく注目されているが, その機能は未だに解明されていない。本研究では, この CysLT2-R を標的とした KO, Tg マ

ウスの新規作成にも着手する。これらのマウスを用いて, 脂質性メディエーターと炎症性肺疾患との関連について評価・検討を加える。

### 〈転写コアクチベーター TAZ ノックアウトマウスの作成と解析〉

転写コアクチベーター TAZ の遺伝子改変マウスを作成し, 呼吸器系における病態生理学的意義および呼吸器疾患発症への関与の可能性を探索する。まず始めに, TAZ ノックアウトマウスの作成と解析に着手する。

### (倫理面への配慮)

本研究では, 研究対象者に対する人権擁護上の配慮, 研究における危険の排除, 説明と理解 (インフォームド Consent) について, ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針 (平成16年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号) に基づき, 研究を進める。

本研究で行う予定の遺伝子組換え実験は, 平成16年9月10日の東京大学医学部組換え DNA 実験安全委員会において承認を受けた生化学分子生物学・細胞情報学講座「脂質メディエーター受容体, 合成酵素遺伝子欠損マウスならびにタンパク質過剰発現細胞を用いた脂質メディエーター機能の解明, セマフォリン遺伝子欠損マウスを用いた嗅覚系神経回路形成機構の解明」に含まれており, 適切な拡散防止措置がとられる。

## 結 果

### 〈CysLT2 受容体遺伝子ノックアウトマウスの作成〉

キメラマウスの中で, germ line にノックアウト DNA コンストラクトが移行したのを選び, ヘテロ接合体を得た (図1)。このヘテロ接合体からさらにホモ接合体 CysLT2-R ノックアウトマ

### Targeted Disruption of Mouse CysLT<sub>2</sub> Gene in C57BL/6 ES Cells

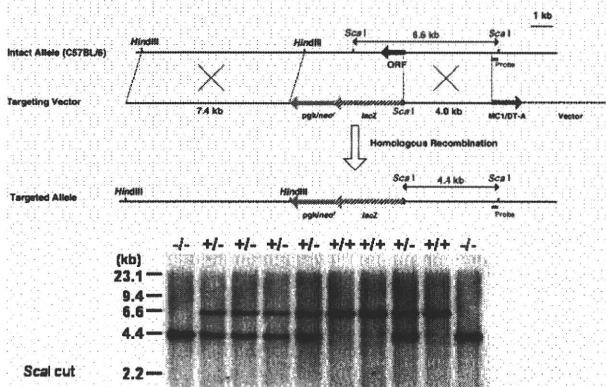


図1. CysLT<sub>2</sub> 受容体ノックアウトマウスの作成

ウスが得られた。ホモ接合体 CysLT<sub>2</sub>-R ノックアウトマウスは、胎内死亡および周産期死亡を呈さず、生育も野生型マウスと差異を認めていない。目下、バッククロスによる遺伝的純化が完了し、疾患モデルを用いた解析が進行中である。  
〈転写コアクチベーター TAZ ノックアウトマウスの作成と解析〉

転写コアクチベーター TAZ ノックアウトマウスの作成に着手した。キメラマウスの中で、germ line にノックアウト DNA コンストラクトが移行したのを選び、ヘテロ接合体を得た。このヘテロ接合体からさらにホモ接合体 TAZ ノックアウトマウスが得られた。なお外表所見上では重大な奇形を生じていないが、9ヶ月令 TAZ ノッ

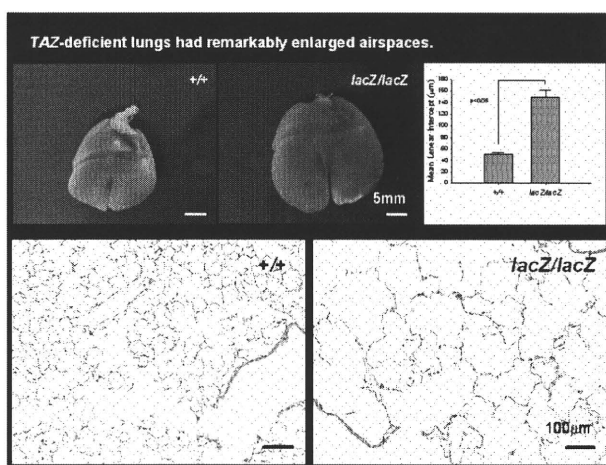


図2. 野生型マウスと、TAZ ノックアウトマウスの肺組織所見

クアウトマウス個体の肺の組織標本において、肺胞の異常が示された(図2)。

また呼吸生理学的にも、TAZ ノックアウトマウスでは、PV カーブにおいて典型的な「肺気腫」型の所見(PV カーブの上方移動、コンプライアンス増加)を認めた(図3)。

次に、胎生期から成体までの、野生型マウスと TAZ ノックアウトマウスの肺組織所見を検討した。その結果、TAZ ノックアウトマウスの肺は、胎生期においては、ほぼ正常の発育であるが、生

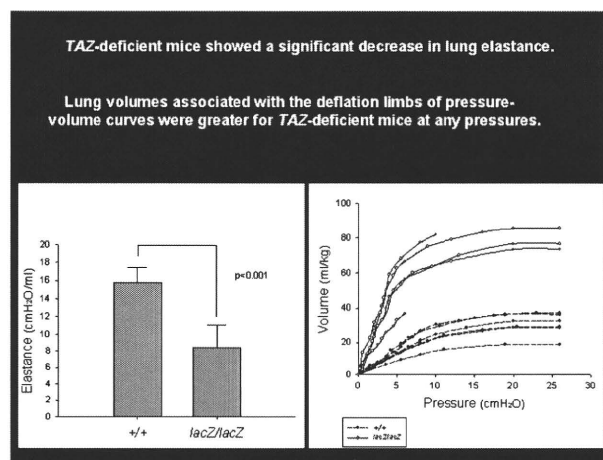


図3. 野生型マウスと、TAZ ノックアウトマウスの肺生理学的解析

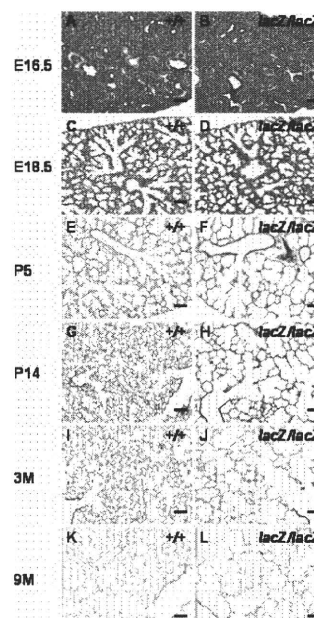


図4. 野生型マウスと TAZ ノックアウトマウスの肺組織所見(胎生期から成体まで)

後5日以降には気腔の拡張が認められ、その後、気腔の拡張が増大していた(図4)。

## 考 察

呼吸不全を呈する炎症性肺疾患は、社会的に極めて重大な疾患となっている。特に、COPD、ARDS、特発性間質性肺炎は、難治性において他に類をみない程、重篤な疾患であり、治療薬の開発が切実に待たれている。肺炎や気管支喘息は、世界的にも発症頻度、死亡率が増大しつつあり、画期的な治療薬の開発が期待されている。これら炎症性呼吸器疾患の発症分子機構は、極めて複雑であり、より一層の研究が必要である。

COPDは、高齢者における重要な炎症性呼吸器疾患であり、その発症には喫煙など外的刺激物質の関与が想定されている。しかしながら、COPDの発症機序については未解明の部分が多く、その解明には関連遺伝子の探索を含めた研究が必須と考えられる。一方、近年、遺伝子改変マウスが次々と開発されており、疾患関連遺伝子の解明に有用であることが報告されている。

今日まで、COPDの病態を理解するためには呼吸生理学的アプローチが必須であり、その成果はGOLDガイドラインの作成という形で結実している。一方、まさしくGOLDガイドラインにあるように、COPD発症分子機構の解明のためには、多様な学問領域を結集・統合したアプローチを必要とするであろう。

本研究の成果により、脂質性メディエーター、転写コアクチベーターTAZなどをはじめとして、炎症抑制治療の標的を明確にした場合、有効な治療法・治療薬の開発および実用化は近いことが期

待される<sup>1-4)</sup>。

## 結 論

発生工学的手法を用いたアプローチは、難治性炎症性肺疾患の病態解明および未知の遺伝子機能解析において新しい視点を提供する独創的なものであり、本研究の成果は呼吸不全を呈する肺疾患治療の展開に重要な寄与をなすものと考えられる。

## 謝 辞

本研究は、厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)の助成によりなされたものである。

## 参考文献

1. Makita R, Uchijima Y, Nishiyama K, et al: Multiple renal cysts with concentration defects and pulmonary emphysema in mice lacking TAZ. *Am J Physiol*, 294: F542-553, 2008
2. Mitani A, Nagase T, Fukuchi K, et al: Transcriptional coactivator with PDZ-binding motif is essential for normal alveolarization in mice. *Am J Respir Crit Care Med*, 180: 326-338, 2009
3. Kohyama T, Yamauchi Y, Takizawa H, Kamitani S, Kawasaki S, Nagase T: Histamine stimulates human lung fibroblast migration. *Mol Cell Biochem*, 337: 77-81, 2010
4. Yamauchi Y, Kohyama T, Takizawa H, Kamitani S, Desaki M, Takami K, Kawasaki S, Kato J, Nagase T: Tumor necrosis factor-alpha enhances both epithelial-mesenchymal transition and cell contraction induced in A549 human alveolar epithelial cells by transforming growth factor-beta1. *Exp Lung Res*, 36: 12-24, 2010

# 低酸素テントを用いた潜在的呼吸不全症例の検出に関する研究

玉田 勉, 海老名雅仁, 貫和 敏博

東北大学大学院医学系研究科呼吸器病態学分野

はじめに

近年、高齢者疾患である COPD（慢性閉塞性肺疾患）患者が増加してきており、2005年には世界中で年間300万人が COPD により死亡し、死亡原因の第4位を占めているといわれており、今後さらに増加すると予測されている。日本においても死亡原因の10位、男性に限ると7位と増加が目立っており社会問題となってきた。COPD の最大の原因は喫煙であり、喫煙により発症リスクは約6倍になるといわれている。しかしすべての喫煙者が発症するわけではなく喫煙者の15%前後が発症することが知られている。一旦発症すると気流制限およびそれに伴う呼吸困難は通常進行性であるため、最終的には慢性呼吸不全を伴い在宅酸素療法を必要とするようになる。現在のところ COPD の重症度は肺機能検査（予測一秒量： $\%FEV_{1.0}$ ）によって4段階に規定されており重症度は予後と相関していることが知られている。しかしながら病気の進行度には個人差が大きく、喫煙者の中でどのような群が COPD を発症し、またどのような群が早期に呼吸不全を合併した重症例に進行するのかに関して予測することは現時点では不可能である。

我々は、実験的に低酸素負荷をかけることにより潜在的な呼吸不全患者を早期に発見することができれば、禁煙の動機づけや早期治療介入に役立つのではないかと考えている。平地では呼吸不全をきたさない程度の COPD 患者が標高 2,500 m 前後の高地において健常者以上に高度の呼吸不全をきたすという報告<sup>1)</sup>や COPD 患者の航空機利用中の動脈血酸素飽和度 ( $SpO_2$ ) の事前評価のための Hypoxic inhalation test として  $FiO_2 = 0.15$  で検討

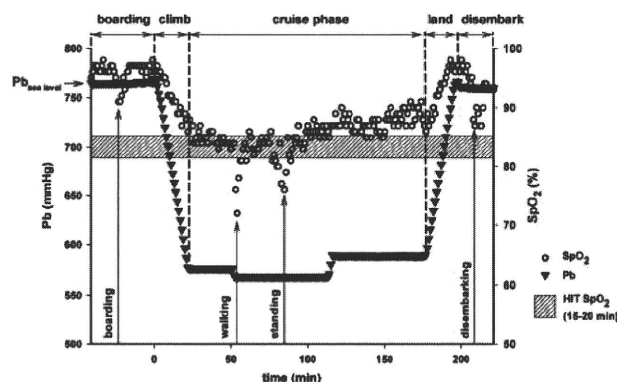


図1. 機内では 2,500 m 程度の高地と同様の気圧に調整されており酸素分圧は 108 torr となる。これは大気圧下での  $FiO_2 = 0.15$  に相当する。機内での  $SpO_2$  は  $86.4 \pm 4\%$  で推移し、歩行するとさらに  $78 \pm 6\%$  に低下する。HIT（大気圧下、 $FiO_2 = 0.15$ ）では  $84 \pm 4\%$  となり機内での状況をよく反映していることが確認された。本負荷中に有害事象は確認されなかった<sup>2)</sup>。

した報告<sup>2)</sup>などを参考にしつつ、今回の我々の研究ではその第一歩として、肺機能検査で正常を示す喫煙者が、非喫煙者に比べて潜在的に低酸素血症を呈しやすいかどうかを明らかにすべく下記の以下に述べる研究を行った（図1）。

## 対象と方法

事前に肺機能検査・心電図等で異常ないことを確認した被検者（非喫煙健常者11名および喫煙健常者16名）。いずれも過去に航空機での移動時に体調変化がなく、本研究に書面で同意した成人を対象とした。なお本研究は努力非依存性であることが特徴であり、東北大学医学部医学系研究科倫理委員会の承認を得ている（2008-494号）。

被検者に低酸素テント内 ( $FiO_2 = 0.15$ ) に15分間入ってもらいつつ、経皮的動脈血酸素飽和度 ( $SpO_2$ )、脈拍数 (PR)、呼気終末炭酸ガス濃度 (ET- $CO_2$ )、呼吸数 (RR) などを連続的に測定す

る。群間比較は t 検定, 相関関係は Spearman の順位相関を用い,  $p < 0.05$  と有意とした。

結果

非喫煙者11名(全例男性, 平均年齢28.2(23~39)歳), 喫煙者16名(全例男性, 平均年齢40.3(28~55)歳(23~39))が参加した。事前の肺機能検査では, 一秒率(FEV 1.0%)が非喫煙者が  $87.0 \pm 1.9$  と喫煙者の  $82.8 \pm 1.0$  に対して有意に高値であったが, その差は軽微でありその他のデータには有意差は認めなかった(図2)。

被検者における年齢, 喫煙などの背景と肺機能検査の相関を見てみると, 従来言われているように, 一秒量(FEV 1.0), 一秒率(FEV 1.0%), 予測最大中間呼気量(% MMF)などは年齢および一日当たり喫煙本数, 喫煙期間および喫煙指数とそれぞれ有意な相関関係を示していた(図3)。

以上のような集団において低酸素テント環境下での経皮的動脈血酸素飽和度(SpO<sub>2</sub>), 脈拍数(PR), 呼気終末炭酸ガス濃度(ET-CO<sub>2</sub>), 呼吸数(RR)では, PR と RR は両群で有意な変動は認

めなかったが, SpO<sub>2</sub> は両群において, また ET-CO<sub>2</sub> は喫煙群においてのみ有意な変動を示した。ET-CO<sub>2</sub> は動脈血CO<sub>2</sub>濃度(PaCO<sub>2</sub>)とほぼ等しいとみなすことができる。SpO<sub>2</sub> は分時換気量が一定であればガス交換能を反映するが, 喫煙者において ET-CO<sub>2</sub> が変動していたことから SpO<sub>2</sub> に影響するものと考えられた。このため SpO<sub>2</sub> そのものの比較検討では換気量の変動のため判断が困難となる。我々は, 測定された SpO<sub>2</sub> をまず酸素ヘモグロビン解離曲線を用いて PaO<sub>2</sub> に変換し(近似 PaO<sub>2</sub>), さらに呼吸商0.8でかつ PaCO<sub>2</sub> が 40 torr と仮定した場合に変化すると思われる PaO<sub>2</sub> の変動分(近似 PaO<sub>2</sub>-40)/0.8を加えた補正近似 PaO<sub>2</sub>(以下 cPaO<sub>2</sub>(cはconverted)と略す)を計算して比較検討した。被験者が低酸素テントに入ると比較的急激に低下し, そのあとほぼプラトーに達するが, 徐々に低下して最低値(nadir)を更新する場合もある。そのため, 潜在的低酸素血症の目安として, 入室直後1分当たりあたりの SpO<sub>2</sub> または cPaO<sub>2</sub> の低下率( $\Delta$ SpO<sub>2</sub> または  $\Delta$ cPaO<sub>2</sub>), および nadir SpO<sub>2</sub> または nadir cPaO<sub>2</sub> を用いて非喫煙者と喫煙者での比較で評価した(図4)。喫煙者では非喫煙者と比較して nadir cPaO<sub>2</sub> が有意に低下していた。

次に nadir SpO<sub>2</sub> や nadir cPaO<sub>2</sub> およびそれぞれの  $\Delta$  値が年齢, 喫煙, 肺機能パラメーターのどの要素と相関しているかを検討した。nadir cPaO<sub>2</sub>

	肺機能正常の健常者		P
	非喫煙	既喫煙	
人数	11名	16名	
男性 (%)	100%	100%	
年齢	28.2 (23-39)	40.3 (28-55)	0.0001
喫煙指数	0	472.3 ± 79.8	0.0001
SpO <sub>2</sub>	97.1	97.0	
% FVC	119.9 ± 2.5	118.6 ± 3.9	0.7858
FEV <sub>1.0</sub> %	87.0 ± 1.9	82.8 ± 1.0	0.0273
% FEV <sub>1.0</sub>	109.4 ± 3.6	108.7 ± 3.6	0.7611
% MMF	108.3 ± 9.9	90.3 ± 4.8	0.1381

図2. 患者背景

	FEV 1.0	FEV 1.0%	% FEV 1.0	% MMF
年齢	0.0185	0.0173	0.9689	0.0441
一日喫煙本数	0.0112	0.0091	0.3433	0.0126
喫煙年数	0.0118	0.003	0.5056	0.0054
Brinkmann Index	0.0084	0.0047	0.3616	0.0062

図3. 年齢や喫煙 vs 肺機能の相関を示す p 値

	肺機能正常の健常者		P
	非喫煙 (n=11)	既喫煙 (n=16)	
Nadir Spoz (%)	90.4 ± 0.8	92.2 ± 0.5	0.0660
Spoz 低下の傾き: $\Delta$ Spoz (%/min)	3.0 ± 0.7	2.6 ± 0.4	0.4319
検査中 ET-CO <sub>2</sub> 値	変動なし	低下傾向あり	
Nadir cPaO <sub>2</sub> (torr)	60.0 ± 1.6	52.6 ± 1.7	0.0048
cPaO <sub>2</sub> 低下の傾き: $\Delta$ cPaO <sub>2</sub> (torr/min)	13.7 ± 3.3	25.2 ± 4.1	0.5180

図4. 低酸素テントにおける非喫煙者および喫煙者での変化。喫煙者では Nadir cPaO<sub>2</sub> が有意に低下していた。

	Nadir SpO <sub>2</sub> (%)	ΔSpO <sub>2</sub> (%/min)	Nadir cPaO <sub>2</sub> (torr)	ΔcPaO <sub>2</sub> (torr/min)
年齢	0.043 (R=0.428, *)	0.6103	0.0729	0.6141
一日喫煙本数	0.1675	0.8768	0.0017 (R=0.618, *)	0.5124
喫煙年数	0.1358	0.6984	0.0037 (R=0.582, *)	0.6002
Brinkmann Index	0.1223	0.7369	0.0026 (R=0.575, *)	0.6482
SVC	0.0917	0.3204	0.6485	0.2835
FVC	0.1025	0.1127	0.3413	0.109
% FVC	0.3217	0.3511	0.4111	0.1453
FEV 1.0	0.0193 (R=0.420, *)	0.0603	0.7516	0.1618
FEV 1.0%	0.1258	0.5134	0.7386	0.4904
% FEV 1.0	0.2382	0.5602	0.7386	0.3833
% MMF	0.0469 (R=0.428, *)	0.1237	0.7921	0.2961

図5. 年齢, 喫煙, 肺機能 vs 低酸素テントからのパラメータの相関の有意差を示す p 値。相関係数や回帰分析の p 値もすぐれた値をとっているものは nadir cPaO<sub>2</sub> と喫煙関連項目のみであった。

は一日当り喫煙本数, 喫煙期間および喫煙指数とそれぞれ有意な相関関係を示していた (図5)。

また nadir SpO<sub>2</sub> と喫煙指数, nadir PaO<sub>2</sub> と喫煙指数の関係をしめすグラフを以下に示す。喫煙指数に対して nadir SpO<sub>2</sub> の相関は有意差なしであったが (図6), nadir cPaO<sub>2</sub> の相関は有意であった

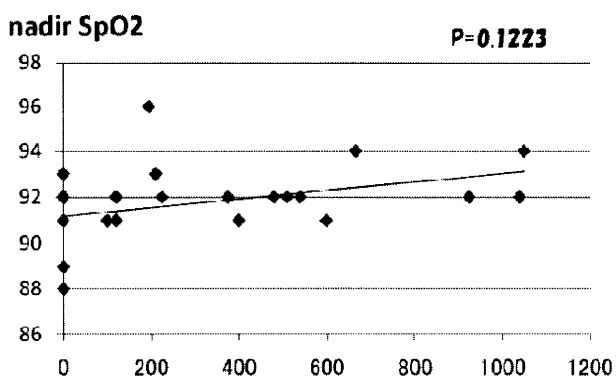


図6. nadir SpO<sub>2</sub> と Brinkmann Index

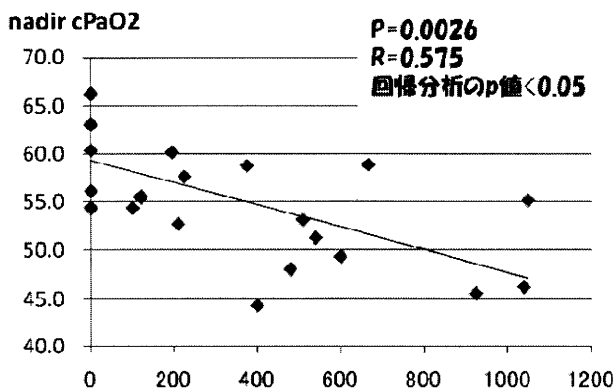


図7. nadir PaO<sub>2</sub> と Brinkmann Index

(図7)。

### 考案

肺機能検査で異常が検出できない程度の健常喫煙者においても, 低酸素負荷をかけると潜在的低酸素血症が顕在化してくることが明らかとなった。喫煙者においては低酸素負荷下では容易に ET-CO<sub>2</sub> が低下する傾向にあり, これは喫煙者では容易に換気量が増大しやすいとも理解できる。このため, 単に測定された SpO<sub>2</sub> だけでは検出が困難であり, 換気量を一定に揃えたと仮定した補正值 (cPaO<sub>2</sub>) にて評価する必要がある。喫煙者は煙草に含まれる一酸化炭素により末梢組織は低酸素状態にさらされており, 低酸素に対する換気応答が更新しているのかもしれない。また妊婦が喫煙するとそのニコチンの作用により胎児の低酸素換気応答が一過性に亢進した後に減弱するという反応も報告されている<sup>5)</sup>。本試験の喫煙被検者は, 直前まで喫煙していたため, ニコチンによる低酸素換気応答の一過性亢進が生じた可能性も否定できない。

一見健常に見える喫煙者でガス交換能が低下する理由の一つとして肺換気血流比不均等分布の顕在化が考えられる。喫煙者において通常の大気下 (FiO<sub>2</sub> = 0.21) では軽度の肺換気血流比不均等分布が存在したとしても自覚症状はもちろん従来の



検査ではほとんど検出できない程度のガス交換障害である可能性があり、今回の低酸素テント ( $FiO_2=0.15$ ) 下で酸素摂取に不利な条件として初めてガス交換障害が顕在化してくるのかもしれない。なお本研究での低酸素負荷による有害事象は認めていない。

今回は健常喫煙者を対象として研究デザインを組んでいるが、今後は自覚症状の乏しい未治療の軽症 COPD などにも安全性を確認しつつ慎重に広げていきたい。また他の疾患に対しても応用が可能かもしれないと考えている。かつては難治性の呼吸不全を呈していたびまん性汎細気管支炎 (DPB) はマクロライド少量長期療法の登場により著しい臨床所見の改善が認められ現在では患者数も激減している。しかしながら、マクロライドによって治療された患者がその後どのような経過をたどったかに関しては不明な点が多い。非常に興味深い症例報告がある<sup>4)</sup>。すなわち、DPB 診断後マクロライド療法によって多くの臨床所見は改善したが、唯一肺機能検査での一秒率 ( $FEV_{1.0}$ ) は約65%のままで不変であったという。この症例に他疾患のため開胸肺生検が施行され、肺組織を詳細に検討したところ、37ヶ所の細気管支領域のうち全ヶ所でリンパ濾胞は消失していたものの、13ヶ所で線維化を認めていたというものである。この症例からは、マクロライドで治療した DPB 患者の多くは細気管支領域に線維化を残し、肺機能検査でも閉塞性換気障害が残存するということが明らかとなった。このような症例が

将来的に呼吸不全状態に陥り予後が短縮しているようなことがあってはならない。我々はこのような症例に対し、今回の低酸素負荷試験を応用することで残存病変の程度を推測し、その結果積極的な治療介入が行われるようになる可能性もあり得ると考えている。

## 結 論

長期間の喫煙歴は潜在的低酸素血症の原因となっている可能性が高いと考えられた。これらの群が将来的に COPD になりやすいのか、疫学的追跡調査が必要である。また、本検査によって潜在的低酸素血症が明らかとなった症例に対して禁煙の動機づけになりうるかに関しても検討が必要である。

## 謝 辞

本研究を遂行するにあたってご協力いただいたボランティアの方々に深謝申し上げます。

## 参考文献

1. Luks AM and Swenson ER : *Eur Respir J*, 29 : 770-792, 2007
2. Kelly PT, Swanney MP, Seccombe LM, et al : *Chest*, 133 (4) : 920-926, 2007
3. Doll R, Peto R, Boreham J, et al : *BMJ*, 328 : 1519-1528, 2004
4. 見元達朗, 他 : 日胸疾会誌, 29(7) : 893-899, 1991
5. Simakajornboon N, Vlasic V, Li H, et al : *J Appl Physiol*, 96 (6) : 2213-2219, 2004

# 薬剤性肺障害における新規バイオマーカーの可能性

星野 友昭, 川山 智隆, 坂崎 優樹, 澤田 昌典

小田 華子, 竹中 慎一, 相澤 久道

久留米大学医学部内科学講座呼吸器・神経・膠原病内科部門

## はじめに

最近の報告で細胞外マトリックス (ECM) 蛋白であるペリオスチンは心筋梗塞の治癒期の線維化や骨髄の線維化に関与することが判明した<sup>1)</sup>。最近, 我々は UIP や fibrotic NSIP (fNSIP) 患者の血清中のペリオスチンの値が健常者より有意に増加していることを見出し報告した<sup>2)</sup>。Th2 型サイトカイン IL-4 あるいは IL-13 の存在下でペリオスチンが線維化形成に関わるとされている。<sup>3)</sup>。また薬剤性肺障害の病因に炎症性サイトカインが関与していることが示唆されている<sup>4)</sup>。そこで本研究ではペリオスチンが薬剤性肺障害における新規バイオマーカーの可能性を検討した。

## 対象と方法

ブレオマイシン (BLM) 投与による薬剤性肺障害で死亡した 5 名の剖検例より肺組織を得た<sup>4)</sup>。またゲフィチニブによる薬剤性肺障害で死亡した 1 名の剖検例より肺組織を得た。患者の肺組織におけるペリオスチンの発現を抗ヒトペリオスチンモノクロナール抗体を用いて免疫染色法で調べた。

## 結果

ペリオスチン蛋白は薬剤性肺障害患者の肺組織の線維化が進行している部位の線維芽細胞に強く発現していた。一方, 正常な肺組織にはペリオスチン蛋白はほとんど発現していなかった。

## 考案

薬剤性肺障害の肺病変部で強く発現したペリオ

スチン蛋白が血清中で増加している可能性が示唆された。

## 結論

我々の研究結果からペリオスチンは薬剤性肺障害患者の血清中で増加している可能性が示唆された。現在, 血清のペリオスチン値が薬剤性肺障害における新規バイオマーカーになるかを検討中である。同時に, 薬剤性肺障害患者の予後予測に有用であるかも検討中である。

## 謝辞

本研究を遂行するに当たって貴重な抗ヒトペリオスチンモノクロナール抗体を供与していただいた佐賀大学の出原賢治教授にこの場を借りてお礼を申し上げます。

## 参考文献

1. Oka T, Xu J, Kaiser RA, Melendez J, Hambleton M, Sargent MA, Lorts A, Brunskill EW, Dorn GW, 2nd, Conway SJ, Aronow BJ, Robbins J, Molkentin JD: Genetic manipulation of periostin expression reveals a role in cardiac hypertrophy and ventricular remodeling. *Circulation research*, 101(3): 313-321, 2007
2. Okamoto M, Hoshino T, Kitasato Y, Sakazaki Y, Kawayama T, Fujimoto K, Ohshima K, Shiraishi H, Uchida M, Junya Ono J, Ohta S, Kato S, Izuhara K, Aizawa H: Periostin, a matrix protein, is a novel biomarker for idiopathic interstitial pneumonias. *European Respiratory Journal*, in press
3. Takayama G, Arima K, Kanaji T, Toda S, Tanaka H, Shoji S, McKenzie AN, Nagai H, Hotokebuchi T, Izuhara K: Periostin: a novel component of subepithelial fibrosis of bronchial asthma downstream of IL-4 and IL-13 signals. *J*

*Allergy Clin Immunol*, 118(1): 98-104, 2006  
4. Hoshino T, Okamoto M, Sakazaki Y, Kato S, Young HA,  
Aizawa H: Role of proinflammatory cytokines IL-18 and

IL-1beta in bleomycin-induced lung injury in humans and  
mice. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 41(6): 661-670, 2009

# 在宅 NPPV 療法中の慢性呼吸不全患者の予後調査 (平成22年度研究報告)

小賀 徹, 陳 和夫

京都大学大学院医学研究科呼吸管理睡眠制御学

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、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有効性のエビデンスは蓄積され、治療の一つとして確立している。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、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。しかし近年は、在宅の NPPV 療法が、特に高炭酸ガス血症を伴う慢性 II 型呼吸不全患者において、COPD や、肺結核後遺症、後側彎症などの胸郭拘束性疾患、神経筋疾患などで広く実施されている。過去には、在宅 NPPV 療法が生存率<sup>1,2)</sup>、睡眠の質<sup>3)</sup>、QoL<sup>4,5)</sup>、呼吸困難<sup>4,6,7)</sup>、運動能力<sup>7,8)</sup>、入院回数<sup>9)</sup>などの改善に寄与したと報告されているが、ランダム化臨床試験が困難であるなど方法的な難しさもあり、慢性期でのこれらの効果に関しては確立したとはいえない。

また、在宅 NPPV 療法実施中の重症呼吸不全患者の予後に関しては報告が乏しい。海外からの少ない報告では、死亡予測因子として、低呼吸機能<sup>10)</sup>、低 QoL<sup>10)</sup>、低運動能力<sup>11)</sup>が挙げられている。日本の一施設における後ろ向き検討<sup>12)</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報告されているものの、前向きな検討は実施されていない。つまり、現在 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、予後調査は重症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。よって、本研究において、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し、日本の現状を海外に発信することを考えた。

最近では、患者が主観的に質問票やインタビューなどにより自身を評価する患者報告型指標が重視されている。具体的には、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、睡眠障害などがそれにあたる。しかし、日本では在宅 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。そもそも、呼吸不全患者に特有な QoL 質問票は日本では確立していない。そこで、本研究においては、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も検討したい。

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、日本における NPPV 療法患者の予後を明らかにするとともに、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、特に健康関連 QoL の寄与因子を解明する。さらに、縦断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

### 1. 研究デザインと期間と予定登録者数

前向きコホート多施設共同研究（公立陶生病院，高槻赤十字病院，京都大学医学部附属病院，小牧市民病院，神戸市立医療センター中央市民病院，大垣市民病院，国立病院機構刀根山病院，神戸市立医療センター西市民病院，大津赤十字病院，大阪府立呼吸器アレルギー医療センター，天理よろづ相談所病院，国立病院機構姫路医療センターの合計12施設）

対象者登録期間：2009年から2011年

対象者追跡期間：登録から3年間

目標登録者数：約100人

### 2. 対象者の選択

包含基準は，少なくとも3ヶ月間安定して在宅NPPV療法を実施している成人慢性Ⅱ型呼吸不全患者（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. 介入や追跡の方法

登録時とそれから1年毎に，3年後まで縦走的に安定期に外来で調査を実施する（計4回）。ただし，調査前の1ヶ月以内に治療内容の変更がなく，調査前の3ヶ月以内に悪化がないこととする。

### 4. 測定評価項目

年齢，性別，喫煙歴，既往歴，基礎疾患，合併症，治療内容，NPPV設定

呼吸機能，採血，動脈血液ガス，（6分間歩行試験），呼吸困難，健康関連QoL，不安抑うつ，睡眠の質/眠気  
質問票の内容

- SF-36<sup>13)</sup>（包括的なQoL評価）
- St. George's Respiratory Questionnaire<sup>14)</sup>（SGRQ）（呼吸器疾患特異的なQoL評価）
- Severe Respiratory Insufficiency Questionnaire<sup>15)</sup>

（SRI）（NPPV用QoL評価）

- Mageri Respiratory Failure Questionnaire<sup>16,17)</sup>（MRF-26）（呼吸不全用QoL評価）
- Medical Research Council Dyspnea Scale<sup>18)</sup>（呼吸困難の評価）
- Hospital Anxiety and Depression Scale<sup>19)</sup>（不安抑うつの評価）
- Pittsburgh Sleep Quality Index<sup>20)</sup>（睡眠の質の評価）
- Epworth Sleepiness Scale<sup>21)</sup>（眠気の評価）

### 2回目以降に加えて評価する項目

予後（期間中の生死，脱落，悪化による入院回数）

### 5. 予定解析

- 1) 3年間の追跡調査により，日本におけるNPPV使用患者の予後を明らかにして，比例ハザードモデルを用いて予後予測因子を明らかにする。
- 2) 特に，今回複数とっている患者報告型指標（健康関連QoL，呼吸困難など）に関して，1年毎の経時データを基に，その長期的な経過を解析し，生理学的な指標の変化との関係を検討する。縦走的解析には，混合効果モデルを使用する。
- 3) 登録時データを用いて横断的解析を実施し，慢性呼吸不全にてNPPV使用患者の健康関連QoLの寄与因子を検討し，日本で使用可能な呼吸不全特異的質問票を確立する。

## 結果

すでに本臨床研究は，研究実施前に，京都大学はじめ各施設で医の倫理委員会の承認を得て，国際的な臨床試験登録サイトに登録した（Clinical Trials.gov Identifier: NCT00905476）。また，本研究にあわせ，呼吸不全患者特異的な健康関連QoL質問票SRI，MRF-26（改訂版）の日本語版を作成した。

本研究は，2009年5月より患者登録を開始した。2010年11月30日現在43名を登録し，42例の初

回データを回収した。また、1年目の追跡調査を開始し、2010年11月30日現在6名の調査が終了した。

試験自体は、順調に進んでいるが、目標登録症例が100例と大規模であるし、2009年の12月15日では26症例の登録であることを鑑みると、ペースをあげながら新規登録をすすめていくことが必要である。これまで、当初予定していた6分間歩行試験、心エコーの実施を必須項目から外して登録をやすくする、登録があるたびに reminder としてメールを各施設に送付し登録意欲をあげるなどの、工夫をしてきたが、まだ十分ではなかった。

そこで、2010年は次のような対策をとり、また、2011年へ向かおうと考えている。

- 1) 当初、2010年末を新規登録終了と考えていたが、2011年末までと延長した。
- 2) 新規試験実施施設として、大垣市民病院を加えて、試験実施施設を12施設まで増やした。今後も、増やすことを検討する。その候補の一つが、国立病院機構南京都病院であり、坪井部長にコンタクトをとり、資料をお送りし、内諾を得ている。
- 3) 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ので、特に、すすんでいない施設には、症例登録を数例でもお願いする。

なお、昨年12月の時点では、登録はあったものの8症例しかデータシートを回収できておらず、問題点としてあげられたが、今年は、各施設に連絡し、データの回収をお願いし、1症例以外の初回データを回収した。

#### 今後の予定

新規患者症例登録を励行するとともに、100名の登録を目指す。1年目の追跡調査を継続し、さらに2011年は2年目の追跡調査が開始される。

#### 考察

呼吸不全患者に対する慢性期 NPPV 使用の目

的の一つは、患者の QoL を改善することである。現在、QoL 評価は、「質問票」と呼ばれる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、SGRQ の質問票<sup>14)</sup> 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、疾患特異的な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、これらの患者に特有な重要な項目を含んでいない可能性がある。また、慢性呼吸不全は種々疾患で陥りうるため、使用疾患が制限される SGRQ より呼吸不全特異的な質問票の必要性がある。しかし、現在呼吸不全特異的な質問票は日本にないため、本研究では、呼吸不全患者用の QoL 質問票である MRF-26<sup>17)</sup> と、NPPV 使用特異的な QoL 質問票である SRI<sup>15)</sup> の日本語版を作成した。本研究では、これらを同時に使用し、また、前述の SGRQ と併用することにより、その使用の正当性を評価し、今後日本で使用できるものとしての礎を築くことを一つの柱にしている。

また、本研究では、呼吸機能や動脈血液ガスの生理学的な指標の他、上記の健康関連 QoL や、呼吸困難、精神状態、睡眠の質、眠気など複数の指標を用いている。現在、多くの呼吸器疾患において、単に呼吸機能の評価では疾患の診断にはいいだろうが、その重症度や疾患の患者自身への影響などを評価するには、不十分であることが指摘されている<sup>22)</sup>。よって、複数の指標を用いて多面的に評価することが推奨されており、本研究でもそれに従って呼吸不全患者においても、その重要性が示せるか検討したい。

慢性期の NPPV 使用の他の目的には、呼吸不全患者の予後を改善することが挙げられる。前向きに NPPV 患者の予後を評価する日本で初めての貴重な研究のため、その解析のためには100名に近い登録数が望まれる。現在、研究自体はスムーズに進行しているが、登録患者数は予定より遅れがちである。登録施設数の増加、評価基準の軽減、登録があった際に全員に reminder として

メールを流す, などにより, 登録者増加のために事務局一同努力を重ねている。特に, 登録施設間でも, 登録者数の差がみられ (最大12症例, 最小0症例), 登録者の少ない施設への協力の再依頼も必要と思われる。本研究は, 単に日本におけるNPPV患者の予後や長期的な経過を明らかにするだけではなく, 予後因子を明らかにすることによって, 予後改善のための医療介入の指標となりうる。今後も症例登録の増加のため, 努めたいと考えている。

## 結 論

本研究は, 日本語版呼吸不全特異的健康関連QoL質問票を作成後, 日本におけるNPPV使用患者の予後, 長期経過などを多面的に明らかにするための多施設共同研究が順調に始まり, 経過しており, 今後の研究の進行に期待される。

## 参考文献

1. Budweiser S, Hitzl AP, Jorres RA, et al: Impact of noninvasive home ventilation on long-term survival in chronic hypercapnic COPD—a prospective observational study—. *Int J Clin Pract*, 61: 1516-1522, 2007
2. 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*, 11: 34-40, 1998
3. Krachman SL, Quaranta AJ, Berger TJ, et al: Effects of noninvasive positive pressure ventilation on gas exchange and sleep in COPD patients. *Chest*, 112: 623-628, 1997
4. Clini E, Sturani C, Rossi A, et al: The Italian multicentre study on noninvasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J*, 20: 529-538, 2002
5. 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*, 10: 2835-2839, 1997
6. Casanova C, Celli BR, Tost L, et al: Long-term controlled trial of nocturnal nasal positive pressure ventilation in patients with severe COPD. *Chest*, 118: 1582-1590, 2000
7. Renston JP, DiMarco AF, Supinski GS: Respiratory muscle rest using nasal BiPAP ventilation in patients with stable severe COPD. *Chest*, 105: 1053-1060, 1994
8. Diaz O, Begin P, Andresen M, et al: Physiological and clinical effects of diurnal noninvasive ventilation in hypercapnic COPD. *Eur Respir J*, 26: 1016-1023, 2005
9. Tuggey JM, Plant PK, Elliott MW: Domiciliary noninvasive ventilation for recurrent acidotic exacerbations of COPD: an economic analysis. *Thorax*, 58: 867-871, 2003
10. 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*, 8: 92, 2007
11. 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*, 75: 418-426, 2008
12. 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, 46: 614-619, 2008
13. 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
14. 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
15. 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
16. Carone M, Bertolotti G, Anchisi F, et al: Analysis of factors that characterize health impairment in patients with chronic respiratory failure. *Eur Respir J*, 13: 1293-1300, 1999
17. 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
18. Brooks SM: Surveillance for respiratory hazards. *ATS News*, 8: 12-16, 1982
19. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and

- depression scale. *Acta Psychiatr Scand*, 67 : 361-370, 1983
20. 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
21. 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*, 10 : 556-565, 2009
22. Oga T, Tsukino M, Hajiuro T, et al: Multidimensional analyses of long-term clinical courses of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Allergol Int*, 59 : 257-265, 2010



# 在宅 NPPV 療法中の慢性呼吸不全患者の予後調査 (平成20年度～22年度総合研究報告)

小賀 徹, 陳 和夫

京都大学大学院医学研究科呼吸管理睡眠制御学

## はじめに

近年, 在宅の非侵襲的陽圧換気 (noninvasive positive pressure ventilation; NPPV) 療法が, 特に高炭酸ガス血症を伴う慢性Ⅱ型呼吸不全患者において, 慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease; COPD) や, 肺結核後遺症, 後側彎症などの胸郭拘束性疾患, 神経筋疾患などで広く実施されている。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, 主に睡眠呼吸異常の改善や呼吸筋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>1,2)</sup>, 睡眠の質<sup>3)</sup>, QoL<sup>4,5)</sup>, 呼吸困難<sup>4-7)</sup>, 運動能力<sup>7,8)</sup>, 入院回数<sup>9)</sup>などの改善に寄与したと報告されているが, 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, COPD の急性増悪を中心として多くの有効性が証明された急性呼吸不全期に対して, 慢性期でのこれらの効果に関しては確立したとはいえない。

また, 在宅 NPPV 療法実施中の重症呼吸不全患者の予後に関しては報告が乏しい。海外からの少ない報告では, 死亡予測因子として, 低呼吸機能<sup>10)</sup>, 低 QoL<sup>10)</sup>, 低運動能力<sup>11)</sup>, が挙げられている。日本の一施設における後ろ向きの検討<sup>12)</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報告されているものの, 前向きな検討は実施されていない。つまり, 現在 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, 予後調査は重症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。よって, 本研究において, 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し, 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り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>13,14)</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, 日本における NPPV 療法患者の予後を明らかにするとともに, 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, 特に健康関連 QoL の寄与因子を解明する。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

### 1. 研究デザインと期間と予定登録者数

前向きコホート多施設共同研究（公立陶生病院，高槻赤十字病院，京都大学医学部附属病院，小牧市民病院，神戸市立医療センター中央市民病院，大垣市民病院，国立病院機構刀根山病院，神戸市立医療センター西市民病院，大津赤十字病院，大阪府立呼吸器アレルギー医療センター，天理よろづ相談所病院，国立病院機構姫路医療センターの合計12施設）

対象者登録期間：2009年から2011年

対象者追跡期間：登録から3年間

目標登録者数：約100人

### 2. 対象者の選択

包含基準は，少なくとも3ヶ月間安定して在宅NPPV療法を実施している成人慢性II型呼吸不全患者。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. 介入や追跡の方法

登録時とそれから1年毎に，3年後まで縦断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ヶ月以内に，治療内容の変更がなく，調査前の3ヶ月以内に悪化がないこととする。

### 4. 測定評価項目

年齢，性別，喫煙歴，既往歴，基礎疾患，合併症，治療内容，NPPV設定

呼吸機能，採血，動脈血液ガス，（6分間歩行試験），呼吸困難，健康関連QoL，不安抑うつ，睡眠の質/眠気

### 5. 質問票の内容

SF-36<sup>15)</sup>（包括的なQoL評価）

St. George's Respiratory Questionnaire<sup>16)</sup>（SGRQ）

（呼吸器疾患特異的なQoL評価）

Severe Respiratory Insufficiency Questionnaire<sup>17)</sup>（SRI）（NPPV用QoL評価）

Maugeri Respiratory Failure Questionnaire<sup>18,19)</sup>（MRF-26）（呼吸不全用QoL評価）

Medical Research Council Dyspnea Scale<sup>20)</sup>（呼吸困難の評価）

Hospital Anxiety and Depression Scale<sup>21)</sup>（不安抑うつの評価）

Pittsburgh Sleep Quality Index<sup>22)</sup>（睡眠の質の評価）

Epworth Sleepiness Scale<sup>23)</sup>（眠気の評価）

### 6. 2回目以降に加えて評価する項目

予後（期間中の生死，脱落，悪化による入院回数）

## 結果

- 1) 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: NCT00905476）。
- 2) 京都大学医の倫理委員会にて承認後，各施設でも医の倫理委員会の承認を得た。
- 3) これまで日本になかった，呼吸不全患者特異的な健康関連QoL質問票日本語版を作成した。
  - 3)-1 Severe Respiratory Insufficiency Questionnaire（SRI）<sup>17)</sup>の原著者であるDr. Windischより日本語版作成の許可を得た。原著はドイツ語である。独立した2人によるforward translation後，reconciliation，さらに2人によるbackward translation，reconciliationを経て，Dr. Windischに校正頂き，再評価後，日本語版SRIが完成した（図1）。
  - 3)-2 Maugeri Respiratory Failure Questionnaire（MRF）<sup>18,19)</sup>の原著者であるDr. Caroneより日本語版作成の許可を得た。本質問票は，MRF-28として当初開発され，その当時に日本語版も同時に作成されたが，今回MRF-26<sup>19)</sup>と原著版が改訂されたのにあわせ，日本語版も改訂版を作成した。



図1. SRI 日本語版

表1. 患者背景

	N	Mean ± SD or N	Range
Age, years	43	72.6 ± 9.5	51-89
COPD/treated TB/COPD + treated TB	41	20/19/2	
Smoking, Ex/Never	41	22/19	
IPAP, cmH <sub>2</sub> O	41	13.1 ± 3.4	5.6-20.0
EPAP, cmH <sub>2</sub> O	41	4.5 ± 0.9	2.0-6.0
pH	42	7.367 ± 0.037	7.297-7.437
PaO <sub>2</sub> , mmHg	42	80.5 ± 17.9	46.5-131.0
PaCO <sub>2</sub> , mmHg	42	58.3 ± 11.4	37.9-83.4
FEV <sub>1</sub> , L	40	0.59 ± 0.24	0.22-1.29
%FEV <sub>1</sub> , %predicted	40	28.3 ± 10.4	11.8-49.7
FVC, L	40	1.29 ± 0.74	0.26-3.52
%FVC, %predicted	40	45.8 ± 18.0	12.9-88.7
MRC dyspnea scale (0-4)	42	2.2 ± 1.0	0-4
HADS anxiety (0-21)	42	5.2 ± 3.8	0-14
HADS depression (0-21)	42	7.3 ± 3.6	0-16
ESS (0-24)	38	6.0 ± 4.8	0-22

( ) 内は、スコア範囲。

4) 2009年5月より患者登録を開始した。2010年11月30日現在43名を登録し、42例の初回データを回収した。背景データの一部を表1に示す。IPAP 13.1 ± 3.4 cmH<sub>2</sub>O, EPAP 4.5 ± 0.9 cm H<sub>2</sub>O であった。PaCO<sub>2</sub> は、58.3 ± 11.4 mmHg と高値であった。FEV<sub>1</sub> は 0.59 ± 0.24 l, FVC は 1.29 ± 0.74 l と重症の呼吸機能障害を認めた。

また、呼吸器特異的な健康関連 QoL の結果を表2に示す。異なる3つの健康関連 QoL の指標 (SGRQ Total, MRF Total, SRI Summary) に関して、他の臨床指標との相関関係を検討し、表3にまとめた。SGRQ, MRF, SRI 間の相関係数は、0.69~0.80と強く、各々 QoL を評価できていると考えられた。また、呼吸困難の指標である MRC とは0.61~0.70, 不安・抑うつつの精神状態の指標である HADS とは、0.46~0.71と中等度~強い相関を認めた。逆に、呼吸機能や動脈血液ガス所見との関係は、

表2. 健康関連 QoL スコア (n=42)

	Item	Mean ± SD	Range
SGRQ Symptoms (0-100)	8	49.4 ± 21.9	2.3-100.0
SGRQ Activity (0-100)	16	73.2 ± 16.9	35.2-100.0
SGRQ Impacts (0-100)	26	44.7 ± 22.9	4.7-88.7
SGRQ Total (0-100)	50	54.1 ± 18.8	13.6-92.3
MRF-26 Daily Activities (0-100)	13	43.6 ± 31.1	0.0-100.0
MRF-26 Perceived Disabilities (0-100)	13	53.8 ± 28.5	7.7-100.0
MRF-26 Total (0-100)	26	48.7 ± 26.8	3.8-91.3
SRI Respiratory Complaints (0-100)	8	64.7 ± 21.0	18.8-100.0
SRI Physical Functioning (0-100)	6	52.1 ± 18.8	4.2-91.7
SRI Attendant Symptoms and Sleep (0-100)	7	61.2 ± 17.5	17.9-92.9
SRI Social Relationship (0-100)	6	54.2 ± 18.3	4.2-91.7
SRI Anxiety (0-100)	5	56.8 ± 24.8	5.0-95.0
SRI Psychological Well-Being (0-100)	9	54.4 ± 17.4	16.7-88.9
SRI Social Functioning (0-100)	8	53.3 ± 19.8	14.3-90.6
SRI Summary Scale (0-100)	49	56.7 ± 15.1	28.4-87.0

( ) 内は、スコア範囲。SGRQ と MRF はスコアが高いほど状態は悪く、SRI はその逆。

表3. 健康関連 QoL スコアと他の臨床指標との相関

	SGRQ Total	MRF Total	SRI Summary
Age	—	—	—
IPAP	—	—	—
EPAP	—	—	—
PaO <sub>2</sub>	—	—	—
PaCO <sub>2</sub>	—	0.38	-0.45
%FEV <sub>1</sub>	-0.43	—	—
%FVC	-0.33	-0.48	—
MRC dyspnea scale	0.69	0.61	-0.70
HADS anxiety	0.46	0.58	-0.71
HADS depression	0.57	0.64	-0.70
ESS	—	—	-0.53

数字はスピアマンの相関係数 (p<0.05)。(—) は、有意な相関関係はなかった。

相関係数は0.48までの弱い～中等度の相関であった。SRI のみ、ESS スコアと有意な相関関係を認めた。

また、1年目の追跡調査を開始し、2010年11

月30日現在6名の調査が終了した。

5) 今回の修正点として、登録患者が予定より少なかったことが挙げられる。したがって、登録を増やすために下記実施した。

5)-1 試験実施施設を12施設まで増やした。今後も、増やすことを検討する。また当初、2010年を登録終了と考えていたが、2011年までと延長した。

5)-2 当初予定していた6分間歩行試験、心エコーの実施は、特に一般病院にとっては、困難な場合があり、中止とした。

### 1. 予定解析

1) 3年間の追跡調査により、日本におけるNPPV 使用患者の予後を明らかにして、比例ハザードモデルを用いて予後予測因子を明らかにする。

2) 特に、今回複数とっている患者報告型指標(健康関連 QoL, 呼吸困難など)に関して、1年毎の経時データを基に、その長期的な経過を解析し、生理学的な指標の変化との関係を検討する。縦走的解析には、混合効果モデルを使用する。

3) 登録時データを用いて横断的解析を実施し、慢性呼吸不全にてNPPV 使用患者の健康関連 QoL の寄与因子を検討し、日本で使用可能な呼吸不全特異的質問票を確立する。

### 2. 今後の予定

新規患者症例登録を励行するとともに、100名の登録を目指す。1年目の追跡調査を継続し、さらに2011年は2年目の追跡調査が開始される。

### 考 察

呼吸不全患者に対する慢性期 NPPV 使用の目的の一つは、患者の QoL を改善することである。現在、QoL 評価は、「質問票」と呼ばれる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、SGRQ の質問票<sup>16)</sup>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、疾患特