

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>19)</sup>と、NPPV使用特異的なQoL質問票であるSRI<sup>17)</sup>の日本語版を作成した。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た。

これら3つの質問票間の相関は強く、またその度数分布図(図は省略)より、日本語版MRFとSRIはQoL評価ができており、分別性(discriminative property)は良好であることが示された。また、これら質問票は、NPPV使用患者においては、特に呼吸困難や不安抑うつといった精神状態との相関が強く、呼吸機能などの生理学的指標との相関が弱かった。これは、COPDや気管支喘息など他の疾患における一般的な傾向と一致していた<sup>24)</sup>。動脈血PaCO<sub>2</sub>レベルと健康関連QoLは、弱い逆相関にあった。近年、NPPVにおいて高圧によりPaCO<sub>2</sub>レベルをより下げることの優位性も報告されており<sup>25)</sup>、日本での一般的な手法とやや異にするところはあるが、本結果からいくと健康関連QoLの向上には関係するかもしれないことが示唆され、今後の検討課題に挙げられる。SRIが眠気と関係していたが、SRIの特徴として、睡眠障害を評価している項目が有り、その影響かもしれない。今後、登録者数を増やすことにより、これら横断的な検討による健康関連QoLの寄与因子の検討をするとともに、縦走的検討によりその反応性(evaluative property)、予測性(predictive property)を評価し、これら質問票の比較をしていくことを予定している。特にSRIは、最近、海外でもその有用性が広く報告されており<sup>10,26,27)</sup>、多くの言語に翻訳されており、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。また、このような検討により、今後、QoL向上を目的とするための、アプローチの一助になりうる。

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>28)</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, Vandenbos F, et al: Domiciliary nasal intermittent positive pressure ventilation in severe COPD: effects on lung function and quality of life. *Eur Respir J*, 10: 2835-2859, 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, Jorres 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, Jorres 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. 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*, 167: 544-549, 2003
14. 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*, 121: 1434-1440, 2002
15. 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
16. 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
17. 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
18. 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
19. 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
20. Brooks SM: Surveillance for respiratory hazards. *ATS News*, 8: 12-16, 1982
21. Zigmond AS, Snaith RP: The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*, 67: 361-370, 1983
22. 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
23. 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
24. Jones PW: Health status measurement in chronic

- obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 56 : 880-887, 2001
25. Dreher M, Storre JH, Schmoor C, et al : High-intensity versus low-intensity non-invasive ventilation in patients with stable hypercapnic COPD : a randomised crossover trial. *Thorax*, 65 : 303-308, 2010
26. Quality of life in home mechanical ventilation study group : Impact of home mechanical ventilation on health-related quality of life. *Eur Respir J*, 32 : 1328-1336, 2008
27. 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*, 61 : 848-853, 2008
28. 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

# 急性期呼吸リハビリテーションの無気肺の 予防・解除に対する効果

安藤 守秀<sup>1</sup>, 中島 治典<sup>1</sup>, 白木 晶<sup>1</sup>, 安部 崇<sup>1</sup>  
進藤 丈<sup>1</sup>, 片岡 竹弘<sup>2</sup>, 平山 晃介<sup>2</sup>, 戸部 一隆<sup>2</sup>  
多門 大介<sup>2</sup>, 井上 義一<sup>3</sup>, 鈴木 克洋<sup>3</sup>, 坂谷 光則<sup>3</sup>

大垣市民病院呼吸器科<sup>1</sup>, リハビリテーション科<sup>2</sup>, NHO 近畿中央胸部疾患センター<sup>3</sup>

## 研究要旨

[目的] 無気肺の予防と解除は肺理学療法の重要な目的の一つであるが、実際の効果はまだ十分検証されていない。私たちは集中治療室における急性期呼吸リハの無気肺に対する効果を検討した。[対象と方法] 平成18年10月から平成19年9月までに当院集中治療室に入室した全患者2,047例を対象とし、このうち平成19年4月以降の患者に対して積極的な急性期呼吸リハを実施した。全対象について retrospective に胸部X線写真を見直し、無気肺の発生およびその解除の頻度について前半、後半の期間で比較した。[結果] 前半の期間で1,023例、後半で1,024例の患者の入室があり、年齢 ( $66.9 \pm 18.5$ 対 $65.9 \pm 19.5$ )、挿管人工呼吸の頻度 (212例, 225例) などについて各期間で有意差を認めなかった。前半では107例に入室時より、また65例に入室後新たに無気肺を認めた。後半では99例に入室時より、また53例に新たに無気肺が生じており、頻度に差を認めなかった。しかし人工呼吸症例での新たな無気肺の発生は前半40例、後半26例で、後半で有意に減少 ( $p=0.0221$ ) し、また無気肺の解除に成功した症例は前半で10例、後半で17例と有意に増加 ( $p=0.0195$ ) していた。前半では人工呼吸症例での無気肺84例中19例に VAP が発生していたが後半では64例中 VAP の発生は1例のみであった。[結論] 急性期呼吸リハは人工呼吸症例において無気肺の発生を減少させ、無気肺の解除の頻度を増加させた。無気肺は高頻度に VAP に結びついてい

たが、急性期呼吸リハは無気肺の有無に関係なく VAP の発生を抑制した。

## はじめに

無気肺は外科手術後の非感染性呼吸器合併症のもっとも大きな部分を占め、酸素化をしばしば高度に悪化させると共に高頻度に感染を合併することも知られている<sup>1)</sup>。これに対し肺理学療法は無気肺の予防と解除に有効であると長く信じられてきており、無気肺の予防と解除は ICU における肺理学療法の重要な目標の一つとされている<sup>2)</sup>。しかし実際にはその有効性を示した検討はわずかしかなく、逆に近年の systematic review では心臓外科手術後、腹部手術後における肺理学療法の無気肺予防効果が否定されてもいる<sup>3,4)</sup>。従って肺理学療法がリスクを持った患者において実際に無気肺を予防するのかどうか、もしするとしたならどの様な患者に対してどの様な割合で予防するのか、またどの程度の割合で無気肺の解除に成功するのかについては改めて検証する必要があると思われる。

私たちは2007年4月より ICU, HCU に理学療法士を常駐させ、呼吸管理を有する患者に対して医師、看護師、理学療法士、医療工学士によるチームアプローチを試みてきた。私たちはこうしたアプローチの効果をみるため、チームアプローチ開始半年前より臨床データを蓄積し、開始前後での変化を比較検討してきた<sup>5)</sup>。

今回私たちはこのデータセットを用い、さらに胸部レントゲン写真を全例において再度見直すこ

とによって、肺理学療法が実際にどの程度無気肺を予防、解除し得たかについて検討を行った。

## 対象と方法

### 1. 対象

急性期呼吸リハビリテーション導入の前半年間（2006年10月～2007年3月：T1）および急性期呼吸リハビリテーション導入後の半年間（2007年4月～2007年10月：T2）のICU/HCU入室症例全例をretrospectiveに今回の検討に組み入れた。

対象者は全例すでに別の前向き検討に組み入れられており<sup>5)</sup>、そのため全期間を通して患者の入退室の基準、呼吸リハ以外の呼吸管理の方法、感染防止対策（手洗いの方法・頻度、処置時の手袋の着用、人工呼吸回路や補液ルートの交換頻度、閉鎖回路の使用、口腔ケアの方法、細菌学的サーベイの頻度など）は変更されていない。

### 2. 方法

#### •呼吸リハビリテーション

T2の時期にはハイリスクと考えられる患者を抽出するため表1に示したチェックリストを用いて患者を評価し、必要とされた患者に対して急性期呼吸リハビリテーションを実施した。ただし、解離性大動脈瘤急性期、くも膜下出血術前、処置に反応しない重篤な循環不全、PCPSあるいはECMO実施中、活動性の出血のある例、DNRの意志表示などにより家族より呼吸リハビリテーション非実施を希望された場合などは対象から除外した。

呼吸リハビリテーションは専任の理学療法士が

集中治療室に常駐し、患者入室後できるだけ早期よりポジショニング、起動管理、早期離床を組み合わせた呼吸リハビリテーションを回数制限なく必要に応じて頻回に実施した。また理学療法士は呼吸器科医と共に毎朝夕回診、カンファレンスを実施し、リハビリテーションの実施内容について討論を行った。また理学療法士は主治医の回診毎に呼吸管理の内容、リハビリテーションの実施内容について主治医とも討論を行った。また医師、看護師、理学療法士によって月2回全体カンファレンスも行った。

#### •無気肺の判定

無気肺の判定のため、入室者全例の入室から退室までの胸部レントゲン写真を改めて見直し、区域以上の範囲での容積減少を伴う濃度上昇域の存在をもって無気肺の発生と判定した。心陰影の内側など陰影の判定がしにくい場所についてはシルエットサイン、エアブロンコグラムおよび肺紋理の変位を参考に正確な読影に努めた。全ての胸部レントゲン写真について氏名と結果を伏せて2回読影し、読影の不一致のものについては再度読影を行い最終判定とした。無気肺の生じた領域については、右は上葉、中葉、下葉、左は上葉、下葉に分類した。無気肺の解除は上記陰影がICU/HCU退室前までに完全消失したものとし、退室後に無気肺が解除された症例はこれに含めなかった。

#### •検討の方法

primaryのoutcomeとして全入室者の入室後の新たな無気肺の発生割合および全ての無気肺に対

表1. 患者選択チェックリスト

	Yes	No
1. 75歳以上である	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. 呼吸器疾患の合併 (COPD など)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. 肺機能に異常あり (% VC < 80% または FEV1/FVC < 70% または % DLco < 70%)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. 呼吸管理を実施中 (挿管中、抜管直後、NPPv 中、Nc5L または VM 40% 以上を投与中)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. 自力での去痰が困難	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. 嚥下障害あり	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. 呼吸器合併症あり (無気肺, 肺炎, その他 )	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

する解除の割合を、secondary の outcome として集中治療室在室日数、退室時および退院までの転帰を T1 と T2 間で比較し検討した。さらに挿管人工呼吸を実施した症例について、同様に無気肺の発生割合および全ての無気肺に対する解除の割合、人工呼吸管理日数、集中治療室在室日数、退室時および退院までの転帰、人工呼吸器関連肺炎 (ventilator associated pneumonia, VAP) の発生数および VAP 関連死亡数を T1 と T2 間で比較した。

• 統計解析

統計学的解析には t 検定およびカイ 2 乗検定を用い、 $p < 0.05$  を有意とした。

結 果

1. 患者背景

患者背景を表 2 に示した。T1 の期間には HCU 493例, ICU 530例の1,023例の入室があり、入室者は HCU では内科系, ICU では外科系が多数を占めた。内科系患者の多くは心不全および虚血性心疾患の患者で、外科系患者のほとんどが術後の患者であった。平均年齢は67歳で、0~98歳と広い分布を示した。挿管人工呼吸管理は211例に実施されていた。T2 の期間の入室例数は1,024例で、患者構成、年齢 (平均66歳)、挿管人工呼吸管理数 (224例) に T1 と有意の差を認めなかった。

表 2. 対象患者の背景

	T1			T2		
	HCU	ICU	計	HCU	ICU	計
N (M/F)	493 (280/213)	530 (329/201)	1,023 (609/414)	470 (252/218)	554 (337/217)	1,024 (589/435)
外科系/内科系	193/300	394/136	587/436	190/280	422/132	612/412
脳外科	165	外科 179		脳外科 172	外科 176	
循環器科	199	心臓血管外科 101		循環器科 177	心臓血管外科 114	
呼吸器科	40	呼吸器科 48		呼吸器科 43	呼吸器科 58	
神経内科	40	脳外科 42		神経内科 39	脳外科 53	
		循環器科 121			循環器科 108	
年齢 (歳)	69 ± 17	65 ± 20	67 ± 19	69 ± 17	63 ± 21	66 ± 20
挿管人工呼吸 (人)	40	171	211	61	163	224
呼吸リハ (人)	0	1	1	132	266	398

表 3. 無気肺の発生状況および解除数

	T1		T2	
	入室前より	入室後	入室前より	入室後
無気肺発生数	107	65	99	53
診療科	一般外科 32 心臓血管外科 40 脳神経外科 10 循環器科 60 呼吸器科 12	一般外科 13 心外科 19 脳外科 3 循環器科 19 呼吸器科 4	一般外科 21 心外科 19 脳外科 3 循環器科 37 呼吸器科 8	一般外科 8 心外科 23 脳外科 2 循環器科 14 呼吸器科 1
部位	左下葉 126 右下葉 7 両下葉 38 左上葉 1 右上葉 4 右中葉 1		左下葉 112 右下葉 14 両下葉 22 左上葉 9 右上葉 5 右中葉 2	
解除例	23		29	

T2 の期間中、先に示したチェックリストに従って1,026例中398例 (38.8%) の患者について急性期呼吸リハビリテーションの対象と判断し、リハビリテーションを実施した。T1 期の患者1例については入室日が2007年3月31日であり翌日より呼吸リハビリテーションの対象となっていた。

## 2. 無気肺の発生数、頻度の変化および解除症例数の変化

無気肺の発生数、頻度および解除症例数の変化を表3に示した。T1 の期間中半年間で172例の無気肺が見られ、そのうち107例は入室時すでに存在し、65例は入室後新たに発生していた。診療科別では心臓血管外科と循環器科で多数を占めていた。無気肺の部位は大多数は左下葉であった。この期間の無気肺解除例は23例であった。

これに対し T2 期の半年間では152例の無気肺が見られ、うち99例が入室前よりのもの、53例が入室後新たに発生したものであった。新たな無気肺の発生数は12例の減少が見られたが、これは統

計学的に有意ではなかった。診療科および発生部位には差を認めなかった。無気肺の解除例は29例で T1 と比較し6例増加していたが、これも統計学的に有意ではなかった。

## 3. その他の転帰の変化

その他の転帰の変化を表4に示した。T1 の期間の平均在室日数は4.9日、在室死亡85例、退室後死亡が81例で、T2 ではそれぞれ4.7日、76、77例であった。いずれについても統計学的な有意差を認めなかった。

## 4. 挿管人工呼吸症例における変化

挿管人工呼吸症例における変化を表5に示した。挿管人工呼吸症例で見た場合には、無気肺の数は T1 で84例、T2 で62例で T2 で無気肺は有意に少なく、特に入室後新たに生じた無気肺は40例に対し26例と有意に減少していた。また無気肺の解除数は T1 で10例 (11.9%) に対し、T2 では17例 (27.4%) と有意に増加していた。T1 では25例の VAP が生じており、このうち16例 (64%) が無気肺と関連し、またこれは84例の無気肺

表4. 集中治療室在室日数と退院までの転帰

	T1	T2
在室日数 (日)	4.9±6.5	4.7±6.6
転 帰	生存退院 857 (83.8%) 在室死亡 85 (8.3%) 退室後死亡 81 (7.9%)	生存退院 871 (85.1%) 在室死亡 76 (7.4%) 退室後死亡 77 (7.5%)

表5. 挿管人工呼吸症例における比較

	T1	T2
挿管人工呼吸管理数	211	224
無気肺数	84 入室前より 44 入室後新たに 40	62** 入室前より 36 入室後新たに 26*
無気肺解除例	10 (11.9%)	17 (27.4%)*
人工呼吸期間 (日)	7.3±12.1 無気肺なし 5.1±6.0 無気肺あり 10.6±17.3	7.1±11.4 無気肺なし 5.7±8.2 無気肺あり 10.8±16.8
VAP 発生数	25 無気肺関連 16 (64%) 死 亡 12 (48%) VAP 関連死亡 6	1** 無気肺関連 1 死 亡 1 VAP 関連死亡 0
最終転帰	生存退院 131 (62.1%) 在室死亡 46 (21.8%) 退室後死亡 34 (16.1%)	生存退院 154 (68.8%) 在室死亡 47 (21.0%) 退室後死亡 23 (10.3%)

\*:  $\chi^2$  検定で  $p < 0.05$ . \*\*:  $\chi^2$  検定で  $p < 0.01$  で有意差あり.

症例 ICU 中の19.0%に相当した。VAP 症例25例中12例が死亡し、うち6例は VAP およびそれに伴う敗血症が直接死因であった。これに対し T2 では VAP の発生は1例のみで、VAP は有意に減少しており、無気肺症例中の発生率も1.6%と低値であった。挿管人工呼吸の日数は T1 で平均7.3日、T2 で同7.1日と差はみとめず、また退院時までの転帰についても T1 で在室死亡46、退院時死亡34例に対し T2 ではそれぞれ47、23例と有意の差を認めなかった。

## 考 察

今回の私たちの検討では、ICU/HCU 入室患者全体で見た場合、積極的な肺理学療法は無気肺の発生防止および解除について有意な効果を示さなかった。しかし挿管人工呼吸管理患者を対象に限った場合には、肺理学療法は一定の割合で新たな無気肺の発生を有意に防止し、また無気肺の解除にも貢献していた。ただし、その効果は無気肺を根絶するほどのものではなかった。

今回の対象例では、理学的介入実施前には無気肺症例のおよそ1/5に経過中 VAP を合併しており、また VAP 患者の2/3が無気肺をベースとしていた。このように無気肺と VAP は密接な関連を示していたが、理学的介入後は、無気肺はやはり一定数発生していたにもかかわらず、そのほとんどが VAP に結びついていなかった。

伝統的に無気肺の予防と解除は長く肺理学療法の主要な目的の一つと信じられてきている<sup>2)</sup>。しかし実際にそれを証明した報告はほとんど見られない。

肺理学療法の無気肺解除効果について見た場合、Marini らは、31例の無気肺症例を無作為に肺理学療法のみ、あるいは肺理学療法+気管支鏡を行う群に割り付けて無気肺の解除の割合を比較し、気管支鏡に無気肺解除について付加的価値がないことを示している<sup>6)</sup>。しかしこの検討は必ずしも肺の理学療法の効果を検証したものとは言えない。また Stiller らは14例の無気肺症例を7例ず

つ2群に分け、一方はマニュアルハイパーインフレーションと吸引のみ、他方はポジショニングとバイブレーションを加えた積極的な理学療法を実施し、無気肺の解除の割合を時系列で比較してポジショニングとバイブレーションを加えた群で無気肺の解除の割合が高いことを示した<sup>7)</sup>。しかしこの検討も例数が少なく、またバイブレーションは今日理学療法手技としては否定されつつある。実際には肺理学療法の実施によって無気肺が解除されることはしばしば経験されるが、どのような症例においてどのような割合で無気肺が解除されるかについては、未だにデータは存在しないと考えられる。

今回の検討では、無気肺の解除率は対象群で13.4%、理学療法群で19.1%と、理学療法群において従来の報告よりやや低い割合に留まっていた。ただしこれは一つには無気肺解除例について ICU/HCU 在室中に完全解除された例のみをカウントしており、条件が厳しかったためと思われる。しかし ICU 患者の多くは状態が重篤で、体交制限など理学療法実施に制限も多く、かつ無気肺発生から実際に理学療法に入れる状態になるまでに日数を要する場合もしばしばで、理学療法による無気肺解除が決して容易でないのも事実であると思われる。しかし挿管人工呼吸症例に限ってみれば、無気肺解除は対象群11.9%に対し理学療法群で27.4%と明らかに高い割合であった。これは気道確保がなされているために気道の加圧、分泌物の吸引除去がより容易であったことも影響していると思われる。

肺理学療法の無気肺の発生防止効果についてはこれまで主に外科手術後の患者について検討され多数の報告があるが、そのほとんどが無気肺の防止効果を示すことができず、このため Pasquina らの systematic review でも心臓血管手術後および腹部手術後における肺理学療法の無気肺発生防止効果は否定されている<sup>3,4)</sup>。実際、無気肺は生じる際にはごく短時間で完成されるものであり、間欠的な理学的介入でそれを完全に防止しようと



することは現実的でないと思われる。特に肥満、心拡大、胸水、肺水腫、誤嚥、過鎮静などの無気肺発生のリスクを抱え、かつ不安定な循環動態などによって体交が制限されるような患者において無気肺の発生を完全に防止することは私たちの経験でもほぼ不可能と考えられた。従って今回の検討で ICU/HCU 入室者全体での肺理学療法の無気肺予防効果が有意でなかったことはむしろ当然の結果と思われる。しかし今回挿管人工呼吸患者において有意に無気肺の予防の効果が見られたことは、対象患者を絞り込めば肺理学療法が無気肺の予防に有効性を発揮し得ることを示していると思われる。

VAP は集中治療室での呼吸管理における最も重大な合併症の一つであり、死亡率も高い<sup>8-10)</sup>。また VAP は集中治療室在室日数を延長させ、医療コストを著しく増大させることが知られている<sup>10)</sup>。無気肺の存在は高頻度に VAP に結びつき<sup>1)</sup>、また逆に無気肺の積極的な解除が肺炎病巣での細菌の増殖と血中への移行を減少させることが動物実験で示されている<sup>11)</sup>。今回の私たちの検討でも、対象群においては無気肺症例の 1/5 に VAP が発生し、また VAP 症例の 2/3 は無気肺をベースに生じており、無気肺と VAP とが密接に関連していることが示された。

Ntoumenopoulos らは少数例ながらコントロールスタディによって肺理学療法が VAP 防止に明らかな効果を持つことを示した<sup>12)</sup>。しかし彼らの報告では無気肺の発生頻度および無気肺解除までの日数には対象群と差は認めておらず、彼らの VAP 防止効果は無気肺の予防、解除とは関係なく生じていると思われる。今回の私たちの検討でも同様に、肺理学療法によって無気肺の解除の有無に関係なく VAP は著明に減少していた。この VAP 防止効果の機序は明らかでないが、経験的には頻回の理学的介入による気道分泌物の除去量は相当量に上り、これは一般の吸痰や気管支鏡による吸引量を遙かに上回っている。こうした分泌物の除去効果が VAP の防止に寄与している可能

性があると思われる。

## 結 論

ICU/HCU における積極的な肺理学療法は全体としての無気肺の予防、解除には寄与しないが、挿管人工呼吸症例においては一定の割合で無気肺の予防と解除に貢献すると思われた。また無気肺はそのままで高頻度に VAP 発生に結びつくが、肺理学療法は無気肺の解除の有無と関係なく、VAP の発生防止に貢献していた。

## 文 献

1. Simmons M: Postoperative respiratory care. In: Hess DR, MacIntyre NR, Mishoe SC, Glavin WF, Adams AB, Saposnick AB, editor. *Respiratory Care, principles & practice*. W B Saunders; Philadelphia, 2002
2. Stiller K: Physiotherapy in intensive care, towards an evidence-based practice. *CHEST*, 118: 1801-1813, 2000
3. Pasquina P, Tramer MR, Walder B: Prophylactic respiratory physiotherapy after cardiac surgery: systematic review. *BMJ*, 327: 1379-1385, 2003
4. Pasquina P, Tramer MR, Graier JM, et al: Respiratory physiotherapy to prevent pulmonary complications after abdominal surgery, a systematic review. *CHEST*, 130: 1887-1899, 2006
5. 安藤守秀, 神津 玲: 急性期呼吸リハビリテーション. 工藤翔二, 土屋了介, 金沢 実, 太田 健, 編. *Annual Review 呼吸器*. 中外医学社, 東京, 2010
6. Marini JJ, Pierson DJ, Hudson LD: Acute lobar atelectasis: a prospective comparison of fiberoptic bronchoscopy and respiratory therapy. *Am Rev Respir Dis*, 119: 971-978, 1979
7. Stiller K, Taylor J, Grant R, et al: Acute lobar atelectasis. A comparison of two chest physiotherapy regimens. *CHEST*, 98: 1336-1340, 1990
8. Chastre J, Fagon JY: Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*, 165: 867-903, 2002
9. American Thoracic Society: Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*, 171: 388-416, 2005
10. Safdar N, Dezfoulian C, Collard HR, et al: Clinical and

- economic consequences of ventilator associated pneumonia : a systematic review. *Crit Care Med*, 33 : 2184-2193, 2005
11. van Kaam AH, Lachmann RA, Herting E, et al: Reducing atelectasis attenuates bacterial growth and translocation in experimental pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*, 169 : 1046-1053, 2004
12. Ntomenopoulos G, Presneill JJ, McElholum M, et al: Chest physiotherapy for the prevention of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med*, 28 : 850-856, 2002

# 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

陳 和夫<sup>1</sup>, 荏原 雄一<sup>2</sup>, 江川 裕人<sup>3</sup>, 小賀 徹<sup>1</sup>  
吉村 力<sup>1</sup>, 田中 紘一<sup>4</sup>, 上本 伸二<sup>5</sup>, 三嶋 理晃<sup>6</sup>

京都大学大学院医学研究科呼吸管理睡眠制御学<sup>1</sup>, 東京大学大学院医学系研究科アレルギーリウマチ学<sup>2</sup>  
朝日大学歯学部附属村上記念病院<sup>3</sup>, 公益財団法人神戸国際医療交流財団<sup>4</sup>  
京都大学大学院医学研究科肝胆膵・移植外科<sup>5</sup>, 京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学<sup>6</sup>

## はじめに

肝肺症候群は肝疾患, 肺内血管拡張, 低酸素血症に特徴づけられる疾患群であり<sup>1)</sup>, 重症例において根本的治療として確立されているものは肝移植のみである。しかしながら術前の室内気吸入時動脈血酸素分圧 (Partial pressure of arterial oxygen, PaO<sub>2</sub>) が 60 Torr 以下の重症例は肝移植後の生存率が低いことが示されている<sup>2)</sup>。京都大学医学部附属病院肝胆膵移植外科においても術前 PaO<sub>2</sub> 60 Torr 以下の重症肝肺症候群14症例のうち肝移植後6名が院内死している<sup>3)</sup>。

非侵襲的陽圧換気 (Noninvasive positive pressure ventilation : NPPV) は臓器移植後を含む急性呼吸

不全に対し効果的な呼吸管理法であるが<sup>4,5)</sup>, 重症肝肺症候群の肝移植後呼吸管理における有用性の報告はない。我々は術前 PaO<sub>2</sub> 48.8 Torr の重症肝肺症候群の4歳男児に対し, 肝移植後呼吸管理に NPPV を使用した。肝移植後, 患者は高濃度酸素投与にも関わらず低酸素血症を呈したが, NPPV を導入後速やかに呼吸不全は改善した。この症例の経験から, 我々は NPPV 使用が重症肝肺症候群の周術期低酸素血症を改善させることで, 再挿管, 術後感染症, ICU 死亡率などの術後合併症の軽減に有用であると考え, その後, 重症肝肺症候群4症例の肝移植後呼吸管理に NPPV を使用し良好な術後経過を得たので報告する。

表 1. Preoperative status of 5 cases

	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4	Case 5
Age (years)	4	60	10	11	59
Sex	Male	Male	Female	Female	Male
Etiology	BA	HCV-LC	BA	Congenital absence of portal vein	HCV-LC
Preoperative PaO <sub>2</sub> (mmHg)	48.8	49.3	50	61.6 (2 l/min. nasal cannula)	57.5
Preoperative AaDO <sub>2</sub> * (mmHg)	67.4	60.1	62.5	95.7**	58.0
Preoperative shunt ratio (%)	43.6	45	42.3	42	35.9
Child-Pugh	A	C	A	A	C
MELD score	9	17	10	11	17
Date of liver transplantation	Jul-03	Mar-05	Dec-05	Jun-06	Oct-07
Blood group with graft	Identical	Identical	Identical	Compatible	Identical

Abbreviations : BA, biliary atresia ; HCV-LC, hepatitis C virus-related liver cirrhosis ; PaO<sub>2</sub>, partial pressure of arterial oxygen ; AaDO<sub>2</sub>, alveolar-arterial oxygen gradient ; MELD, model for end-stage liver disease. \* AaDO<sub>2</sub> is as follows : P<sub>A</sub>O<sub>2</sub> - PaO<sub>2</sub> = (FIO<sub>2</sub>[Patm - PH<sub>2</sub>O] - [PaCO<sub>2</sub>/0.8]) - PaO<sub>2</sub> where P<sub>A</sub>O<sub>2</sub> denotes partial pressure of alveolar oxygen, FIO<sub>2</sub> fraction of inspired oxygen, Patm atmospheric pressure, PH<sub>2</sub>O partial pressure of water vapor at body temperature, PaCO<sub>2</sub> partial pressure of arterial carbon dioxide. \*\* From Ref 12, FiO<sub>2</sub> of case was determined as 0.28.

## 対象と方法

当院では2003年7月～2009年3月に連続した術前 PaO<sub>2</sub> 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。5 症例の臨床経過・NPPV 治療成否について検討した。

## 結果

症例 1 は先天性胆道閉鎖症の 4 歳男児であった。術前の室内気吸入時の PaO<sub>2</sub> は 48.8 Torr, 肺血流シンチにおけるシャント率は 43.6%であった (表 1)。術後経過は良好で術後 1 日目に抜管した

が、10 l/min のリザーバーフェイスマスク投与下においても経皮的酸素飽和度 (Percutaneous oxygen saturation, SpO<sub>2</sub>) は 90% を保てない状況であった。頻呼吸も出現したため術後 9 日目に NPPV を導入 (表 2), 導入後速やかに呼吸状態は改善した (表 3)。再挿管・術後感染症・院内死亡など合併せず退院した。

症例 1 の経験から抜管後低酸素血症が増悪することが想定されたので、その後の 4 症例は抜管後早期に NPPV を導入した。4 症例は症例 1 のような頻呼吸・低酸素血症の増悪を認めず、また症例 1 を含む 5 症例すべては、再挿管・術後感染症・再手術といった合併症は認めず退院すること

表 2. Initial settings of NPPV in 5 cases

	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4	Case 5
Mode	ST	ST	ST	ST	ST
IPAP (cmH <sub>2</sub> O)	5.6	11	8	11.2	8
EPAP (cmH <sub>2</sub> O)	3.6	5	4	5.2	4
Respiratory rate (/min)	30	14	14	16	12
Amount of oxygen (l/min)	15	15	12	15	8
Interface	face mask	face mask	face mask	face mask	face mask

Abbreviations: ST, spontaneous/timed mode; IPAP, inspiratory positive airway pressure; EPAP, expiratory positive airway pressure

表 3. Clinical course of 5 cases

	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4	Case 5
PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> before operation	232.4	234.8	250.0	220.0*	273.8
PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> before extubation	101.2	107.8	138.5	186.7	289.0
Time from extubation to introduction of NPPV	8 days	Immediately	1.5 hours	Immediately	Immediately
PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> before NPPV	75.4	107.8	73.6	186.7	289.0
PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> after NPPV	179.2 (6 hours after)	138.4 (4 hours after)	177.9 (6 hours after)	186.9 (3 hours after)	252.9 (1 hours after)
RR (breaths per minute) before NPPV	45	18	17	20	10
RR (breaths per minute) at 2 hours after NPPV	34	22	15	18	14
Length of hospitalization	98 days	33 days	105 days	51 days	119 days
Duration of NPPV	25 days	18 days	88 days	11 days	59 days
Duration of oxygen therapy	74 days	33 days	171 days	41 days	63 days
SpO <sub>2</sub> (%) when discharged	99 (room air)	92 (room air)	88 (5 l/min reservoir face mask)	97 (room air)	97 (room air)
Postoperative shunt ratio (%)	14.7 (1 month after LT)	34 (1 month after LT)	16.5 (3 months after LT)	7.6 (3 months after LT)	26.0 (2 months after LT)

Abbreviations: PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub>, ratio of the partial pressure of arterial oxygen (PaO<sub>2</sub>) to the fraction of inspired oxygen (FIO<sub>2</sub>); NPPV, noninvasive positive pressure ventilation; RR, respiratory rate; SpO<sub>2</sub>, percutaneous oxygen saturation; LT, liver transplantation.

\* From Ref 12, FIO<sub>2</sub> of case was determined as 0.28.

ができた(表2)。

## 考 察

本研究の結果、重症肝肺症候群患者における肝移植後の NPPV 使用は低酸素血症を予防し、再挿管・術後感染症といった深刻な合併症を回避し、重症肝肺症候群患者の移植後死亡率を改善する可能性があると考えられた。

我々は以前に生体肝移植後の21名の肝肺症候群について報告したが、このうち14名が術前室内気吸入下の PaO<sub>2</sub> 60 Torr 以下であり、周術期に NPPV 療法は施行されなかった。本研究の患者と比較し重症度などに差は認められなかったが、14名中11名(78.6%)が再挿管となりこのうち6名が院内死となった。周術期管理の改善が本研究との結果の差に影響を及ぼしているかもしれないが、術前低酸素は予後の重要な予測因子であり、肝移植後の NPPV 使用が再挿管の回避を通して院内死の減少に寄与したと考える。

また14名中11名は術後感染症を併発したが本研究の患者では認めなかった。低酸素血症が細菌感染への抵抗性を減弱させることが示唆されており、酸素化の改善が術後創感染を予防することも報告されている<sup>6)</sup>。従って NPPV 導入による早期の酸素化改善が術後感染症を予防し得ると考えられた。

## 結 語

重症肝肺症候群の肝移植後呼吸管理において、

NPPV は深刻な術後合併症を回避することで予後を改善する可能性があることが示されたので、我々はこれらの患者に対して抜管後早期に NPPV を使用すべきと考える。

## References

1. Rodriguez-Roisin R, Krowka MJ, Herve P, Fallon MB: Pulmonary-hepatic vascular disorders (PHD). *Eur Respir J*, 24: 861-880, 2004
2. Swanson KL, Wiesner RH, Krowka MJ: Natural history of hepatopulmonary syndrome: Impact of liver transplantation. *Hepatology*, 41: 1122-1129, 2005
3. Egawa H, Kasahara M, Inomata Y, Uemoto S, Asonuma K, Fujita S, Kiuchi T, Hayashi M, Yonemura T, Yoshibayashi M, Adachi Y, Shapiro JA, Tanaka K: Long-term outcome of living related liver transplantation for patients with intrapulmonary shunting and strategy for complications. *Transplantation*, 67: 712-717, 1999
4. Antonelli M, Conti G, Bui M, Costa MG, Lappa A, Rocco M, Gasparetto A, Meduri GU: Noninvasive ventilation for treatment of acute respiratory failure in patients undergoing solid organ transplantation: a randomized trial. *JAMA*, 283: 235-241, 2000
5. Hilbert G, Gruson D, Vargas F, Valentino R, Gbikpi-Benissan G, Dupon M, Reiffers J, Cardinaud JP: Noninvasive ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates, fever, and acute respiratory failure. *N Engl J Med*, 344: 481-487, 2001
6. Greif R, Akça O, Horn EP, Kurz A, Sessler DI: Supplemental perioperative oxygen to reduce the incidence of surgical-wound infection. Outcomes Research Group. *N Engl J Med*, 342: 161-167, 2000

# 睡眠時無呼吸症候群患者の内臓脂肪に対する CPAP 治療の影響

赤柴 恒人<sup>1,2</sup>, 永岡 賢一<sup>2</sup>, 伊芸 孔明<sup>2</sup>, 岡本 直樹<sup>2</sup>, 野村奈津子<sup>2</sup>

植松 昭仁<sup>2</sup>, 赤星 俊樹<sup>2</sup>, 桂 一仁<sup>2</sup>, 橋本 修<sup>2</sup>

日本大学医学部睡眠学<sup>1</sup>, 呼吸器内科<sup>2</sup>

## はじめに

近年、睡眠時無呼吸症候群 (SAS) は、糖尿病などの代謝機能障害と密接な関連があることが報告され大きな注目を集めている<sup>1,2)</sup>。我々<sup>3)</sup>も昨年の本会議で、SAS 患者では非肥満例といえども高率に Metabolic syndrome (MS) を合併し、また、CT で測定した内臓脂肪面積が高値を示すことを報告した。さらには、この内臓脂肪面積が SAS の重症度を表す無呼吸低呼吸指数 (AHI) と有意に相関することを報告し、肥満とは独立して SAS が代謝機能障害と関連する可能性を示唆した<sup>4)</sup>。SAS は、睡眠中に頻回に上気道が閉塞し、その結果、著明な睡眠の障害とガス交換障害が惹起される。睡眠の障害が単独で耐糖能異常に関連することが報告されているが、SAS 患者においては、それに間欠的低酸素が加わり、さらなる障害をもたらされると考えられている。

Nasal CPAP 治療<sup>5)</sup>は SAS に対する極めて有効な治療法であり、適切に施行されればほぼ完全に無呼吸を予防することができる。短期間の使用でも有意に内臓脂肪などを減少させるとする報告もある。そこで今回我々は、CPAP による SAS の短期間治療が代謝機能および内臓脂肪に効果を及ぼすか否かについて検討を行った。

## 対象と方法

対象は睡眠検査 (polysomnography: PSG) で SAS と確定診断され、nasal CPAP 治療の適応とされた男性30例である。まず、身長、体重から body mass index (BMI) を算出し、首周囲径、腹囲を測定した。PSG では、AHI の他、arousal

index, 平均酸素飽和度 (M-SaO<sub>2</sub>), 最低 SaO<sub>2</sub> (L-SaO<sub>2</sub>) を算出し、AHI >20 の症例を研究対象とした。血圧、耐糖能を含めた一般臨床検査を行った後、腹部 CT を臍部でとり、標準的な方法で全脂肪面積、内臓脂肪面積 (VFA) と皮下脂肪面積 (SFA) を算出した。

CPAP titration を施行して適正圧を決定し、在宅で週に5日以上、一晩に4時間以上使用するよう指導した。治療後約1ヶ月後に体重、その他を再測定し、同時に血圧、一般検査を再検査した。CPAP のアドヒアランスについては、機器に内蔵されたカードで判定し、条件を満たした症例には CT による腹部脂肪測定を再検査した。

治療前後の変化を Paired-t 検定を行い比較した。P<0.05 を有意差ありとした。

## 結果

対象の背景および検査成績を表1~2に示す。平均年齢は49.3歳、平均 BMI は 28.1 kg/m<sup>2</sup>、腹囲は 94.3 cm であった。PSG および腹部 CT の結果を表2に示す。AHI, arousal index, 平均 SpO<sub>2</sub>, 最低 SpO<sub>2</sub> は、各々 42.7, 42.9, 95.0, 72.9% で重症例が主体であった。CT の結果では、全脂肪面積、内臓脂肪面積、皮下脂肪面積の平均

表1. 対象 (1)

Case	30 (M: 24, F: 6)
Age (year)	49.3 ± 12.3
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28.1 ± 4.7
AHI (events/h)	42.7 ± 19.3
Arousal Index (events/h)	42.9 ± 18.3
mean SpO <sub>2</sub> (%)	95.0 ± 1.6
lowest SpO <sub>2</sub> (%)	72.9 ± 9.1

表2. 対象 (2)

血圧 (mmHg)	136.5±11.0/81.7±13.8
TG (mg/dl)	155.5± 92.1
HDL-C (ml/dl)	53.0± 17.9
FBS (mg/dl)	115.1± 40.5
HbA1C (%)	5.6± 1.0
全脂肪 (cm <sup>2</sup> )	368.7±157.4
内臓脂肪 (cm <sup>2</sup> )	140.4± 45.0
皮下脂肪 (cm <sup>2</sup> )	228.3±128.5
内臓脂肪/皮下脂肪 (%)	76.4± 41.0

は、各々 368.7, 140.4, 228.3 cm<sup>2</sup> であった。BMI <25 kg/m<sup>2</sup> の非肥満例は30例中10例に認められ、その各脂肪面積は232.5, 125.4, 107.0と肥満例の436.8, 147.8, 288.8に比し有意に低値であった。一般臨床検査成績ではMSの構成要素である血圧の平均は136.5/81.7 mmHgであり、TG, HDL-C, FBS, HbA1cの平均は、各々155.5, 53.0, 115.1, 5.6であった。

CPAP治療1ヶ月後の結果を表3に示す。表に示すように、全体例においては、再検査により有意な変化は全く認められなかった。また、非肥満例の10例についても表4に示すように全く有意な変化を認めなかった。

## 考案

近年、睡眠の障害が耐糖能異常を引き起し metabolic syndrome (MS) の大きな原因の一つと

表3. CPAPの短期(1~3ヶ月)効果

	前	後	P
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28.1± 4.7	28.1± 4.5	N.S.
血圧 (mmHg)	136.5± 11.0	129.9± 13.0	N.S.
血圧 (mmHg)	81.7± 13.8	79.1± 12.0	N.S.
TG (mg/dl)	155.5± 92.1	153.7± 97.4	N.S.
HDL-C (ml/dl)	53.0± 17.9	54.4± 17.6	N.S.
FBS (mg/dl)	115.1± 40.5	107.6± 29.6	<0.05
HbA1C (%)	5.6± 1.0	5.5± 0.8	N.S.
全脂肪 (cm <sup>2</sup> )	368.7±157.4	373.8±156.9	N.S.
内臓脂肪 (cm <sup>2</sup> )	140.4± 45.0	145.1± 56.4	N.S.
皮下脂肪 (cm <sup>2</sup> )	228.3±128.5	228.7±122.6	N.S.
内臓脂肪/皮下脂肪 (%)	76.4± 41.0	76.5± 40.5	N.S.

表4. 非肥満例(10例)への効果

	前	後	P
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.8± 0.8	23.8± 1.3	N.S.
血圧 (mmHg)	139.8± 11.9	131.0± 10.6	N.S.
血圧 (mmHg)	76.2± 10.7	75.1± 11.0	N.S.
TG (mg/dl)	156.9±123.6	199.0±140.1	N.S.
HDL-C (ml/dl)	58.4± 16.8	55.0± 16.5	N.S.
FBS (mg/dl)	113.5± 42.5	109.5± 31.4	N.S.
HbA1C (%)	5.9± 1.5	5.7± 1.1	N.S.
全脂肪 (cm <sup>2</sup> )	232.5± 46.0	241.1± 85.2	N.S.
内臓脂肪 (cm <sup>2</sup> )	125.5± 40.9	131.9± 66.3	N.S.
皮下脂肪 (cm <sup>2</sup> )	107.0± 17.0	109.3± 23.6	N.S.
内臓脂肪/皮下脂肪 (%)	119.5± 41.7	118.1± 40.8	N.S.

して考えられるようになった<sup>1,2)</sup>。睡眠不足や夜更かしなど現代人が陥り易い状態が糖尿病の蔓延の要因の一つと考えられている。SASは睡眠時に繰り返し上気道の閉塞が出現し、その結果しばしば中途覚醒が引き起されるため十分な睡眠をとることができなくなる。言わば睡眠障害を引き起す代表的な疾患である。さらに、SASには上気道閉塞により著明なガス交換障害が生ずる、日中では見られないような強度の低酸素状態がしばしば出現する。この間欠的に出現する低酸素血症は睡眠障害以上に代謝機能を障害し耐糖能異常をもたらして糖尿病の発症に関与することが多くの報告から明らかにされている<sup>6,7)</sup>。SAS患者には肥満の合併が多いため、MSの合併が多いことは当然と考えられていたが、非肥満のSAS患者においても高頻度にMSの合併が認められることを我々は報告している<sup>3,4)</sup>。さらには、腹部CTを用いて非肥満SAS症例の内臓脂肪を評価したところ、肥満ではないにもかかわらず内臓脂肪面積が増大しており、この内臓脂肪面積がSASの重症度であるAHIと有意に相関することを認めた。この成績は、内臓脂肪蓄積を基本的病態とするMSの発症にSASが肥満とは独立して関与する可能性を示唆している。

Nasal CPAP<sup>5)</sup>はSAS治療の第一選択の治療法であり、適切に施行されれば無呼吸を完全に防止

することができる。無呼吸を予防し睡眠障害と間欠的な低酸素血症を是正すれば代謝機能障害を改善し、最終的に内臓脂肪の蓄積をも防止する可能性が考えられる。事実、Chin ら<sup>8)</sup>は、6ヶ月間のCPAP治療を行い、腹部CT上の内臓脂肪面積の変化を検討しているが、治療後に体重の変化を認めない例でも、内臓脂肪面積が有意に減少することを報告している。しかし、彼らの報告では、治療後に脂質系の改善は認められたものの耐糖能には変化を認めなかった。

今回の検討では、耐糖能を含めた一般臨床検査値及ぶ腹部CT上の内臓脂肪面積、皮下脂肪面積になんら有意の変化を認めなかった。その最大の理由は治療期間が1.5ヶ月と短かったためと考えられる。1.5月という短期間で再検査を行った理由は、長期に経過すると体重に変化が起こり、内臓脂肪に影響を与えるためと考えたためである。しかし、実際には、1.5月程度では全ての指標で変化が認められず、やはり治療の効果を見るためには3～6月程度の期間が必要であると考えられる。今後、6ヶ月、1年と経過を追い治療の影響をみて行く必要があると思われる。

## 結 論

30例の男性SAS患者の耐糖能、内臓脂肪に及ぼすnasal CPAP短期療の影響を見るため、治療前後に一般臨床検査、腹部CT検査を再検査し、その変化を検討した。治療1.5ヶ月後の再検査では、MSの構成要素である血圧、中性脂肪、HDLコレステロール、空腹時血糖、HbA1cに有意な変化を認めなかった。腹部CTによる内臓脂肪面積も治療後に変化を認めなかった。30例中10例が

非肥満症例であったが、この10例に関しても何ら有意な変化が見られなかった。治療効果の判定には3～6ヶ月程の期間が必要と考えられ、今後さらに長期効果を検討する予定である。

## 参考文献

1. Levy P, Bonsignore MR, Eckel J: Sleep, sleep-disordered breathing and metabolic consequences. *Eur Respir J*, 34: 243-260, 2009
2. Punjabi NM, Shahar E, Redline S, et al: Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: The Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol*, 160: 521-530, 2004
3. 赤柴恒人, 他: 非肥満 OSAS 症例における内臓脂肪と代謝機能異常との関連. 厚生労働省研究費補助金, 難治性疾患克服事業. 呼吸不全に関する調査研究班. 平成21年度報告書, 267-271, 2010
4. Akahoshi T, Umematsu A, Akashiba T, et al: Obstructive sleep apnoea is associated with risk factors comprising the metabolic syndrome. *Respirology*, 15: 1122-1126, 2010
5. Sullivan CE, Issa FG, Barthorn-Jones M, Eves L: Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet*, 1: 862-865, 1981
6. Reichmuth KJ, Austin D, Skatrud JB, et al: Association of sleep apnea and type II diabetes: a population-based study. *Am J Respir Crit Care Med*, 172: 1590-1595, 2005
7. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, et al: Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia. *J Clin Endocrinol Metab*, 85: 1151-1158, 2000
8. Chin K, Shimizu K, Nakayama T, et al: Changes in intra-abdominal visceral fat and serum leptin levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome following nasal continuous positive airway pressure therapy. *Circulation*, 100: 706-712, 1999



# 閉塞型睡眠時無呼吸と肥満，構造的因子， 機能的因子の関係に関する研究

陳 和夫<sup>2</sup>，相原 顕作<sup>1</sup>，小賀 徹<sup>2</sup>，荏原 雄一<sup>1</sup>

原田 有香<sup>1</sup>，吉村 力<sup>2</sup>，人見 健文<sup>2</sup>，三嶋 理晃<sup>1</sup>

京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学<sup>1</sup>，京都大学大学院医学研究科呼吸管理睡眠制御学<sup>2</sup>

## はじめに

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<sup>1-3)</sup>に加えて，肺容量の低下<sup>4)</sup>や気道抵抗の上昇<sup>5)</sup>などの機能的な異常も指摘されている。

しかし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。

## 対象と方法

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 (PSG) を行った男性134名を対象とした。喘息，COPD など他の呼吸器疾患や中枢型無呼吸は除外した。

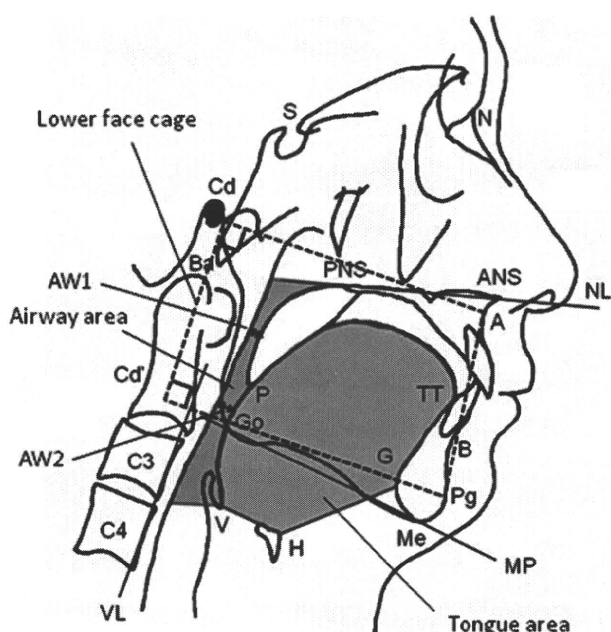


図1. セファロ分析の計測点，計測面

全症例にセファロメトリー，呼吸機能検査，インパルスオキシメトリー (IOS) を施行した。線形回帰モデルで無呼吸低呼吸指数 (AHI) と有意な関係を示した因子を用いて変数選択的多変量解析を行い，AHI の独立した決定因子を求めた。セファロ分析の計測点，計測面は図1のとおりとした。

表1. AHI の寄与因子に関する変数選択的多変量解析 (全体)

	決定係数
臨床背景	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	0.16
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	—
A-aDO <sub>2</sub> (mmHg)	—
セファロ分析	
tongue area (cm <sup>2</sup> )	—
tongue area/lower face cage (%)	—
PNS-P (mm)	—
TGL (mm)	—
MP-H (mm)	0.06
肺機能	
ERV (L)	—
% ERV (% pred.)	—
IOS	
Z5 (kPa/L/sec)	—
R5 (kPa/L/sec)	—
R20 (kPa/L/sec)	—
Z5* (kPa/L/sec)	—
R5* (kPa/L/sec)	—
R20* (kPa/L/sec)	0.13
X5* (kPa/L/sec)	—
累積決定係数	0.35

\* 臥位で測定

表 2. AHI の寄与因子に関する変数選択的多変量解析 (AHI 別)

	決定係数	
	AHI $\geq$ 15 (n=83)	AHI<15 (n=51)
臨床背景		
年齢 (歳)		0.12
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	0.19	
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	—	
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	—	
セファロ分析		
tongue area (cm <sup>2</sup> )		0.09
肺機能		
VC (L)		—
ERV (L)		—
% ERV (% pred.)	—	
FEV <sub>1</sub> (L)		—
% DL <sub>CO</sub> (% pred.)		—
IOS		
R5 (kPa/L/sec)	—	
R20 (kPa/L/sec)	—	
Z5* (kPa/L/sec)	—	
R5* (kPa/L/sec)	—	
R20* (kPa/L/sec)	0.11	
累積決定係数	0.30	0.21

\* 臥位で測定

## 結 果

変数選択的多変量解析の結果、肥満の指標である BMI ( $r^2=0.16$ ) に加えて、構造的な因子としてセファロ分析での下顎平面舌骨間距離 ( $r^2=0.06$ ) が、機能的な因子として IOS での臥位 R20 ( $r^2=0.13$ ) がそれぞれ AHI と有意に関係していた (表 1)。

AHI や BMI の程度で分別した群別の解析では、AHI の寄与因子は群間で異なっており、中等症～重症 OSA では、BMI ( $r^2=0.19$ ) と臥位 R20 ( $r^2=0.11$ ) が、非～軽症 OSA では年齢 ( $r^2=0.12$ ) と舌面積 ( $r^2=0.09$ ) がそれぞれ AHI と有意な関係を示した (表 2)。また、肥満群では BMI ( $r^2=0.14$ )、下顎平面舌骨間距離 ( $r^2=0.06$ )、臥位 R20 ( $r^2=0.14$ ) が、非肥満群では年齢 ( $r^2=0.09$ ) のみがそれぞれ AHI と有意な関係

表 3. AHI の寄与因子に関する変数選択的多変量解析 (BMI 別)

	決定係数	
	BMI $\geq$ 25 (n=79)	BMI<25 (n=55)
臨床背景		
年齢 (歳)		0.09
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	0.14	
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	—	
A-aDO <sub>2</sub> (mmHg)	—	
セファロ分析		
S-N (mm)		—
PNS-P (mm)	—	
TGL (mm)	—	
MP-H (mm)	0.06	
IOS		
R5 (kPa/L/sec)	—	
R20 (kPa/L/sec)	—	
Z5* (kPa/L/sec)	—	
R5* (kPa/L/sec)	—	
R20* (kPa/L/sec)	0.14	
累積決定係数	0.34	0.09

\* 臥位で測定

を示した (表 3)。

## 考 案

本検討の結果から、構造的な因子と機能的な因子のそれぞれが OSA の病態において肥満と独立して役割を果たしていることが示唆され、OSA の病態の多因子性を反映していると考えられた。

サブグループ解析により、中等症～重症 OSA と非～軽症 OSA、肥満 OSA と非肥満 OSA で病態生理が異なる可能性が示唆された。

本検討で AHI を説明しきれなかった部分については今回評価されなかった指標が関係している可能性があり、OSA の病態生理の複雑さを示唆していると考えられた。

## 結 論

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 の病態生理と関係し、その程度は患者の重症度や肥満度によって異なることが示

峻された。

#### 参考文献

1. Sakakibara H, et al : Cephalometric abnormalities in non-obese and obese patients with obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*, 13 : 403-410, 1999
2. Yu X, et al : Cephalometric analysis in obese and nonobese patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest*, 124 : 212-218, 2003
3. Tsuki S, et al : Anatomical balance of the upper airway and obstructive sleep apnea. *Anesthesiology*, 108 : 1009-1015, 2008
4. Hoffstein V, et al : Lung volume dependence of pharyngeal cross-sectional area in patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis*, 130(2) : 175-178, 1984
5. Cao J, et al : Effect of posture on airway resistance in obstructive sleep apneahypopnea syndrome by means of impulse oscillation. *Respiration*, 77 : 38-43, 2009

# 間歇的低酸素による膵β細胞障害

太田 浩世, 山内 基雄, 児山 紀子, 玉置 伸二

友田 恒一, 吉川 雅則, 木村 弘

奈良県立医科大学内科学第二講座

## はじめに

近年、睡眠時無呼吸症候群 (SAS) 患者における糖尿病の高率な合併が報告され、SAS が糖尿病の危険因子となることが示唆された<sup>1,2)</sup>。SAS がインスリン抵抗性や膵β細胞障害をもたらす可能性が示されているが、具体的な機序については未だ明らかにされていない。今回は、基礎的検討として、ハムスター膵β細胞とラット分離ラ氏島において間歇的低酸素曝露がインスリン分泌能に及ぼす影響を評価した。

## 対象と方法

低酸素曝露条件として IH (intermittent hypoxia: IH) では 1% O<sub>2</sub>: 5分, 21% O<sub>2</sub>: 10分を 1 サイクルとして計64サイクル24時間、対照として 21% O<sub>2</sub> の normoxia で同時間培養を行った。ハムスター膵β細胞である HIT-T15 細胞とラット分離ラ氏島に IH 曝露を行い、その後1時間の 22 mM ブドウ糖刺激を行って、培養上清中に分泌されるインスリン量を ELISA 法にて測定した。同時にインスリン、Glucose transporter 2, Glukokinase, Sulfonyl urea receptor 1, L-type Ca channel 1.2, CD38 の mRNA 量をリアルタイム RT-PCR 法にて測定した。

## 結果

HIT-T15 細胞とラット分離ラ氏島において IH 曝露群ではインスリン分泌の抑制を認めた。インスリン、Glucose transporter 2, Glukokinase, Sulfonyl urea receptor 1, L-type channel 1.2 の mRNA 量には変化がなかった。一方、サイクリック ADP

リボース合成酵素である CD38 mRNA が約 1/3 に減少していた。

## 考察

SAS と糖尿病の関連について今回、膵β細胞の IH 曝露における変化について実験、検証を行った。その結果、IH 曝露によりグルコース刺激に対するインスリン分泌反応の低下を認めた。またその障害の機序についてインスリン分泌に関する種々の遺伝子発現を検証したところ、細胞外からの Ca<sup>2+</sup> 流入経路に関する遺伝子の発現低下は認めなかったが、CD38 の発現低下を認めた。CD38 は細胞内 Ca<sup>2+</sup> 遊離によるインスリン分泌に関連する細胞内情報伝達物質 cADPR の合成酵素である<sup>3)</sup>。このことから IH 曝露によって CD38 の発現低下がおり、小胞体から細胞内への Ca<sup>2+</sup> 放出が低下することによりインスリン分泌反応の障害が起こるといふ機序が推測された。

## 結論

IH はブドウ糖刺激によるインスリン分泌不全を引き起こすことが明らかになった。SAS 患者の夜間の IH は膵β細胞の機能障害をもたらし、糖尿病の発症や悪化の要因となりうることが推定された。

## 参考文献

1. Punjabi NM, Shahar E, Redline S, et al: Sleep-disordered breathing glucose intolerance, and insulin resistance. The sleep heart health study. *Am J Epidemiol*, 160: 521-530, 2004
2. Muraki I, Tanigawa T, Yamagishi K, et al: Nocturnal intermittent hypoxia and the development of type 2