

- 誌 (1343-3490), 47 : 8, 2009
31. 久保恵嗣 : ALI/ARDSの診断と治療上の問題点. *Shock : 日本 Shock 学会雑誌*, (0919-8156) 24 : 23, 2009
 32. 高見澤明美, 堀内俊道, 小林信光, 岡田光代, 神田慎太郎, 古屋志野, 牛木淳人, 吾妻俊彦, 久保恵嗣 : 当院における PSG 1,000例のデータからみた睡眠時無呼吸症候群と生活習慣病. *日本呼吸器学会雑誌* (1343-3490) 47 : 116, 2009
 33. 伊東理子, 花岡正幸, 北口良晃, 久保恵嗣 : COPD 患者における血中アクロレイン濃度の検討. *日本呼吸器学会雑誌*, (1343-3490) 47 : 142, 2009
 34. 玉置伸二, 吉川雅則, 福岡篤彦, 児山紀子, 山内基雄, 友田恒一, 太田浩世, 森岡 崇, 久保恵嗣, 木村 弘 : 閉塞型睡眠時無呼吸症候群/肥満低換気症候群におけるメタボリックシンドローム合併症例の検討. *日本呼吸器学会雑誌*, (1343-3490) 47 : 115, 2009
 35. 松澤幸範, 藤本圭作, 漆畑一寿, 花岡正幸, 久保恵嗣 : 職場の喫煙率に及ぼす継続的な受動喫煙対策と個別禁煙指導の効果. *日本呼吸器学会雑誌*, (1343-3490) 47 : 284, 2009
 36. 堀内俊道, 高見澤明美, 小林信光, 吾妻俊彦, 久保恵嗣 : 生体電気インピーダンス法 (Inbody 3.2) を用いた, 閉塞性睡眠時無呼吸症候群患者の CPAP 療法中における体内成分の変化の検討. *日本呼吸器学会雑誌* (1343-3490), 47 : 329, 2009
 37. 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
 38. 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
 39. 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
 40. 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
 41. 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
 42. 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
 43. 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
 44. 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
 45. 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
 46. 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*

誌, 48 : 184, 2010

47. 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 : 信州大学医学部附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
48. 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

[1] COPD 患者に対するチオトロピウムの効果に関する多面的検討

—運動耐容能を中心に—

[2] COPD における運動耐容能の予測因子に関する研究

[3] 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

[1] COPD 患者に対するチオトロピウムの効果を多面的に評価し、特に運動耐容能の評価指標による反応性に着目し検討した。対象はチオトロピウム投与2ヶ月の前後で評価をした COPD 患者43例。測定項目は肺機能、運動耐容能（6分間歩行試験：6MWD、シャトルウォーキングテスト：SWT、漸増運動負荷試験（最大酸素摂取量：VO₂peak）、定常運動負荷試験（ET）、呼吸困難（BDI）、健康関連 QOL（SGRQ）である。運動耐容能の改善と肺機能の改善の相関を検討した。結果として、チオトロピウム投与前後において、肺機能では FVC、FEV₁、RV、FRC、IC、IC/TLC で有意に改善した。運動耐容能では 6MWD (m) は 524→540 (p=0.0138)、SWT (m) は 448→474 (p=0.0140)、VO₂ peak (ml/kg/min) は 839→873 (p=0.0321)、ET (秒) は 532→612 (p=0.0086) と有意に改善した。また BDI、SGRQ も有意に改善した。運動耐容能の各指標における変化率は 6MWD 3.2%、SWT 8.8%、VO₂ peak 6.2%、ET 43.0%であり、ET の改善率は 6MWD・SWT・VO₂ peak と比較し有意に高値であった。ET の改善と肺機能の改善との関連では、IC・IC/TLC と有意に相関した（各 R=0.395・p=0.0082、R=0.415、p=0.0065）。運動耐容能評価において ET が最も改善率が高く、反応性が優れていた。ET の改善には、安静時に測定した IC の改善が相関していた。

[2] COPD 患者において運動耐容能は予後や健康関連 QOL などと関連しており、重症度の一つとして重要である。本研究では、従来から運動耐容能に関与する因子として知られる肺機能や骨格筋筋力に加え、骨密度が運動耐容能に関与する、という仮説を立て検討を行った。6分間歩行距離（6MWD）と最大酸素摂取量（peak VO₂）は、1秒量、肺活量、吸気筋力、呼気筋力、握力、大腿四頭筋力、大腿骨頸部骨密度と有意な相関を認めた。また、6MWD、peakVO₂ を従属変数とした重回帰分析では、一秒量、大腿四頭筋力とともに大腿骨頸部骨密度は共通の規定変数として選択された。大腿骨頸部骨密度は、肺機能や骨格筋筋力と共に、独立した運動耐容能の規定因子となることが明らかとなった。

[3] 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、

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

[1]

COPD は，閉塞性の呼吸機能障害を示す進行性の疾患であり，現在診断や重症度は一秒量 (forced expiratory volume in one second: FEV₁) で規定されている。FEV₁ はまた，予測値に対する割合で重症度を規定しており，予後の予測因子の1つとして報告され，運動能力にも影響を与える。一方，最近では COPD による運動障害を引き起こす原因として肺の過膨張が注目されており，特に運動時の最大吸気量 (inspiratory capacity: IC) の影響が大きいと考えられてきている。また IC を全肺気量 (total lung capacity: TLC) で除した IC/TLC がより良い予後予測因子として報告もされている。

一方予後因子としては呼吸筋力や下肢筋力，運動耐容能，呼吸困難感や健康関連 QOL も，独立した因子として報告されている。最近本邦で上市された長時間作動型抗コリン吸入薬であるチオトロピウムについても，これらの指標に関する個々の改善効果が評価されてきたが，同時に多面的に検討された報告は少ない。

今回，COPD 患者に対し新規にチオトロピウムを投与した前後で，肺機能検査・呼吸筋力と下肢筋力・運動耐容能・呼吸困難・健康関連 QOL を同時に多面的に評価した。また運動耐容能に及ぼ

す効果を，6分間歩行試験 (6 minutes walk test: 6MWT)，漸増シャトルウォーキングテスト (Shuttle walking test: SWT)，漸増運動負荷試験による呼気ガス分析，定常運動負荷試験という運動耐容能の評価指標に着目し，反応性について検討した。また反応性が最も良好であった指標に関しては，肺機能検査での改善との相関を検討した。

[2]

COPD は気流制限を伴った全身性炎症性疾患であり，近年，合併症の管理が注目されるようになってきている。骨粗鬆症は COPD の合併症として頻度が高く，骨折による機能低下・ADL 低下をきたすため予防・早期診断・治療が重要である。従来，骨粗鬆症とステロイド剤の使用との関連は重視されていたが，ステロイド剤を使用しない患者でも高率に脊椎圧迫骨折を合併することが報告されている。骨密度減少の原因としては，COPD の危険因子 (喫煙，遺伝因子)，COPD の病態 (低酸素血症，低栄養，骨格筋量の減少・筋力低下，活動性の低下，全身性炎症)，COPD の治療 (ステロイド) などが知られている。骨密度は COPD によりもたらされる複合的な障害の影響を受けており，疾患の重症度指標になりうると思われる。

また，COPD 患者では運動耐容能の低下がみられ，予後と関連しており重要な問題である。運動

耐容能低下の原因については、気流閉塞や動的過膨張による換気効率の低下、呼吸筋疲労や機能障害をもたらす呼吸困難が主な原因であることが知られている。一方で、全身性炎症によるミオパチーや廃用が骨格筋に影響を及ぼし、下肢疲労による運動制限が大きな問題となっている。運動耐容能（6分間歩行距離・最大酸素摂取量）の低下は日常身体活動性の低下と相関している。さらに抑鬱、不安などの心理的要素も加わり、活動性低下・廃用が進行し、さらに運動耐容能が低下するという負の循環が形成されている。

これまでの運動耐容能の研究において、大腿四頭筋力が一秒量とともに独立した規定因子であることが報告されているが、骨密度を含めた研究は報告されていない。我々は、COPD患者の骨密度低下は運動耐容能低下の規定因子となりうるという仮説を検証するためにこの研究を行った。

[3]

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った。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

[1]

対象は、公立陶生病院 呼吸器・アレルギー内科に通院中で、チオトロピウムを未使用で3ヶ月以上安定しているCOPD患者43例。男性が42例で、平均年齢68.4歳、FEV₁ 1.19 l, %FEV₁ 52.5%であった。短時間作動型抗コリン薬、長時間作動型 β_2 刺激薬、吸入ステロイド薬、徐放性テオフィリン薬の四剤を使用していたのは1例(2.3%)、3剤併用は5例(11.6%)、2剤併用は8例(18.6%)、1剤は10例(23.3%)、無治療は19例(44.2%)であった。

新規にチオトロピウムを2ヶ月間投与、その前後で肺機能検査・呼吸困難感・健康関連QOL・筋力・運動耐容能などを評価し、治療効果を検討した。運動耐容能の評価は6MWT, SWT, 漸増運動負荷試験, 定常運動負荷試験を用いた。6MWT, SWTは歩行距離を、漸増運動負荷試験では最高酸素摂取量(VO₂ peak)を、定常運動負荷試験では運動持続時間(endurance time: ET)を評価項目とした。

チオトロピウム投与前後の各評価項目の変化はWilcoxon検定を用いた。運動耐容能の変化の比較の検定はanalysis of varianceを用い、各群間の有意差の検定にはFisherのPLSDを用いた。運動耐容能と肺機能の変化の解析には相関分析を用いて相関係数を求め、有意差の検定にはFisherのz変換を用いた。

[2]

1. 研究のデザイン

陶生病院に通院中のCOPD患者59名(男性55名)を対象に評価を行った。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) 骨折の既往なし (6) 心疾患の合併なし, (7) そのほかの病態の合併 (脳血管障害, 関節炎, 悪性疾患) なし, (8) 骨粗鬆症の治療歴なし, とした。対象患者の背景は表1に記載した。対象患者全員の骨密度測定 (大腿骨頸部, 腰椎), 肺機能検査, 吸気・呼気筋力, 握力, 大腿四頭筋力の測定, 自転車エルゴメーターによる漸増運動負荷試験, 6分間歩行試験を施行した。この報告は後ろ向きの横断研究で行った。

2. 骨密度測定

すべての患者に DEXA 法 (Dual energy X-ray absorption) を用いて, 大腿骨頸部および腰椎の骨密度測定 (X-bone, Hitachi, 東京) を施行した。大腿骨頸部および腰椎の骨密度実測値 (BMD: bone mineral density) (mg/m^2) および若年成人平均値との比 (YC: young comparison) (%) を記録した。

3. 肺機能検査

すべての患者にスパイロメトリー検査 (CHESTAC-55V; Chest; 東京, 日本) を施行し1秒量, 肺活量, 努力肺活量を測定した。

4. 呼吸筋力測定

呼吸筋力は最大吸気筋力 (P_Imax) と最大呼気筋力 (P_Emax) を測定した。Residual volume での口腔内圧を P_Imax, Total Lung Capacity での口腔内圧を P_Emax とした (Vitalopower KH-101; Chest)。それぞれ3回測定し最大値を記録した。

5. 四肢筋力測定

大腿四頭筋の測定は Dynamometer (Cybex II; Lumex; Bay Shore, NY) を用いた。両下肢の股関節90°屈曲位の等運動性最大膝進展を行い, ピークトルク (Newton-meter) を測定した。それぞれの下肢で3回測定し, 最大値を記録 (左右平均値) した。握力は Hydraulic hand dynamometer (Smedley's Dynamometer; TTM; 日本, 東京) を用いて測定した。左右の握力を肩関節, 手関節の neutral position で測定した。3回測定し最大値を

記録 (左右平均値) した。

6. 運動耐容能検査

自転車エルゴメーターによる漸増運動負荷試験 (Ergometer 232CXL: COMBI; 東京, 日本) を行った。厚生労働省呼吸不全班の標準法に従い, 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 (Centaura-1: Chest) を測定した。また6分間歩行試験を行い, 歩行距離を測定した。

7. 統計

肺機能検査, 安静時動脈血酸素濃度, 骨密度, 筋力, 運動耐容能との関係についてピアソン相関係数の検定を行った。運動耐容能と有意な相関を認めた変数を用い, 最大酸素摂取量, 6分間歩行距離を従属変数として, ステップワイズ法による重回帰分析を行った (SPSS ver 17.0)。このモデルでは, 体重, 1秒率, 肺活量, 骨密度, 吸気筋力, 呼気筋力, 握力, 大腿四頭筋力を変数として用いた。P値<0.05を有意差水準とした。

[3]

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: VO_2 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

[1]

チオトロピウムを 2 ヶ月間投与した前後で, 肺機能検査では FVC が 0.181, IC が 0.111, FEV₁ が 0.061 有意に増加し, FRC が 0.121, RV が 0.221 有意に減少した。また RV/TLC が有意に減少, IC/TLC が有意に増加した。TLC や DLco/VA は有意な変化を認めなかった。

筋力に関しては, 握力, 大腿四頭筋力, 吸気筋力, 呼気筋力の全てで有意な変化は見られなかった。

運動耐容能では, 6MWT が 16m, SWT が 26 m, VO_2 peak が 34 ml/kg/min, 運動持続時間 (ET) が 90 秒, 全て有意に改善した。各運動耐容能の指標の変化率では, 運動持続時間が平均で 41.1% 改善し, 他の 3 つの指標よりも有意な変化

であった。運動持続時間の変化と肺機能の変化との相関を検討すると, IC の変化率と $R=0.395 \cdot p=0.0082$, IC/TLC の変化率とは $R=0.415 \cdot p=0.0065$ と有意な相関関係を認めた。

呼吸困難感は, MRC では有意な変化を認めなかったが, BDI は 0.4 だが有意に改善した。健康関連 QOL の SGRQ では Symptom が 9.4, Activity が 4.3, Impacts が 4.6 と各ドメインで有意に改善した。また Total も 5.7 有意に改善し, 臨床的に有意な変化とされる MCID (minimum clinically important differences) IV 以上の改善は 24 例 (55.8%) でみられた。

[2]

1. 患者背景, 身体計測と肺機能検査

男性 57 名, 女性 4 名, 平均年齢 71.7 ± 7.5 歳, 喫煙暴露は 51.8 ± 31.0 pack-years, BMI は平均 20.6 ± 3.8 であった。肺機能検査では 1 秒量が平均 1.03 ± 0.45 l, % 予測値が 49.1 ± 21.9 % であった。肺活量は平均 2.80 ± 0.71 l, % 予測値が 87.9 ± 21.9 % であった。

2. 四肢筋力および呼吸筋力測定

大腿四頭筋力は平均 87.2 ± 28.0 Nm, % 予測値は平均 80.0 ± 22.5 %, 握力は平均 30.3 ± 8.0 kg, % 予測値は平均 94.7 ± 24.6 % であった。呼吸筋力 P_{imax} は平均 106.7 ± 35.6 cmH₂O, % 予測値は平均 105.8 ± 33.6 %, P_Emax は平均 189.9 mH₂O, % 予測値は平均 99.9 ± 28.7 % であった。

3. 運動耐容能検査

最大酸素摂取量 (Peak VO_2) は 706.6 ± 256.6 ml/min, 6 分間歩行距離 (6MWD) は平均 483.1 ± 112.3 m であった。

4. 骨密度検査

大腿骨頸部骨密度 (F-BMD) は 0.69 ± 0.15 g/m², 若年成人平均値との比 (F-YC) は 69.8 ± 14.3 %, 腰椎骨密度 (L-BMD) は 0.90 ± 0.20 g/m², 若年成人平均値との比 (L-YC) は 80.7 ± 17.9 % であった。両部位の骨密度は有意な相関を認めた ($r=0.65$, $p<0.0001$)。BMD と YC は, 大腿骨頸部が腰椎に比べ有意に低下を認めた

($p < 0.0001$)。日本の骨粗鬆症診断基準 (YC が 70%未満) を満たす症例は59例中29例 (49.2%) 認めた。骨密度と peak VO_2 との関係は、大腿骨頸部 ($r = 0.64$, $p < 0.0001$) と有意な相関を認め、腰椎 ($r = 0.42$, $p = 0.0007$) よりも強い傾向にあった。また、骨密度と 6分間歩行距離との関係も、腰椎 ($r = 0.40$, $p = 0.0017$) にくらべて大腿骨頸部 ($r = 0.56$, $p < 0.0001$) がより強い相関を認めた。その他、体重、握力、大腿四頭筋力、吸気筋力、呼気筋力との相関関係を認めた。年齢、喫煙への暴露とは相関を認めなかった。

5. 運動耐容能の規定因子

単回帰分析において peak VO_2 は、体重 ($r = 0.73$, $p < 0.0001$)、VC ($r = 0.56$, $p < 0.0001$)、FEV₁ ($r = 0.57$, $p < 0.0001$)、F-BMD ($r = 0.64$, $p < 0.0001$)、L-BMD ($r = 0.42$, $p = 0.0007$)、HF ($r = 0.61$, $p < 0.0001$)、QF ($r = 0.65$, $p < 0.0001$)、PImax ($r = 0.51$, $p < 0.0001$)、PEmax ($r = 0.50$, $p < 0.0001$) と有意な相関関係を認めた。6分間歩行距離は同様に体重 ($r = 0.58$, $p < 0.0001$)、VC ($r = 0.61$, $p < 0.0001$)、FEV₁ ($r = 0.58$, $p < 0.0001$)、F-BMD ($r = 0.56$, $p < 0.0001$)、L-BMD ($r = 0.40$, $p < 0.0018$)、HF ($r = 0.58$, $p < 0.0001$)、QF ($r = 0.66$, $p < 0.0001$)、PImax ($r = 0.45$, $p = 0.0002$)、PEmax ($r = 0.46$, $p = 0.0003$) と有意な相関関係を認めた。

peak VO_2 、6MWD を従属因子、体重、VC、FEV₁、QF、HF、PImax、PEmax、F-BMD、L-BMD を独立変数としてステップワイズ法による重回帰分析を行った。体重、F-BMD、QF、FEV₁ は peak VO_2 の予測因子として選択され、このモデルの自由度調整済み重相関係数は0.69 ($p < 0.0001$) であった。6MWD については F-BMD、QF、FEV₁ が規定因子として選択され、このモデルの自由度調整済み重相関係数は0.59 ($p < 0.0001$) であった。

[3]

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/min/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、 VO_2 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 ($\rho = 0.443$, $p = 0.0171$)、BDI ($\rho = 0.492$, $p = 0.0081$)、6MWT 終了時の Borg Score ($\rho = 0.582$, $p = 0.0017$) と有意な相関関係を認めた。運動耐容能では 6MWT ($R = -0.426$, $p = 0.0179$)、 VO_2 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 ($\rho = 0.719$, $p = 0.0001$)、抑うつ ($\rho = 0.427$, $p = 0.0214$) と有意な相関関係を認めた。

D. 考察

[1]

チオトロピウムを2ヶ月間投与した今回の我々の検討で、肺機能検査では FEV₁ の他 FVC・RV・FRC・IC・RV/TLC・IC/TLC が有意に改善した。チオトロピウムの COPD に対する効果の

報告では、FEV₁の改善は0.09~0.111と報告されているが、今回の検討では平均0.061であった。またFVCは0.19~0.341の改善と報告されているが今回の検討では平均0.181であった。一方RV・FRC・RV/TLCが有意に改善しているのは、チオトロピウムにより肺の過膨張が改善していることを反映していると思われ、それに伴いIC・IC/TLCも有意に改善したと思われる。

今回運動耐容能の評価に、4種類の方法を用いた。6分間歩行試験(6MWT)は患者が最大限の努力で6分間平地を歩行し、歩行距離などを測定するもので、特別な機器を必要とせず簡便に検査が可能である一方、患者のモチベーションに左右されやすい。シャトルウォーキングテスト(SWT)は一定間隔の発信音に合わせて9m間隔の標識の間を往復歩行する。1分毎に歩行速度が増加する漸増運動負荷テストで、簡単な機材で測定でき、VO_{2 peak}とよく相関することが示されている。漸増運動負荷試験はトレッドミルや自転車エルゴメータを用いて徐々に負荷を増加させ、最大の運動能力を測定する。特殊な機器(呼吸ガス分析装置)を用いて、VO_{2 peak}など詳細な運動制限因子を特定することが可能であり、またVO_{2 peak}に基づく運動処方が設定可能である。一方運動持続時間(ET)は、漸増運動負荷試験より得られた最大負荷量の70~80%の一定レベルの負荷強度にて、症候限界まで検査を行い、運動の耐久性を評価する。漸増運動負荷試験より患者の努力依存性の部分があるとされる。今回これらの運動耐容能はチオトロピウムの投与によって全て有意に改善した。

今回検討した運動耐容能の各指標の中では、チオトロピウムの効果を見るのにETが最も反応性が優れていた。他の指標も有意に改善していたが、その変化率は3.6~8.8%とETの41.1%に比し有意に小さいものであった。この結果は、Ogaらがオキシトロピウムの効果を運動耐容能で評価した報告と同様であった。6MWTやSWT・VO_{2 peak}などの運動耐容能は予後の指標として知ら

れているが、それらは主として最大の運動能力を調べているものである。一方日常生活においては、最大の運動能力よりも運動持続時間の改善がより重要であると考えられ、治療の効果判定に用いる運動耐容能の指標としてもETが優れていると思われる。

O'Donnellらは、チオトロピウム投与によりETが改善し、ETの改善と労作時呼吸困難感の改善とICの増加が互いに相関することを報告した。今回の我々の検討でも、安静時の肺機能検査でICの改善とETの改善は相関した。またCasanovaらがCOPDの予後の重要な指標として報告したIC/TLCについてもETと相関した。運動耐容能の説明因子として肺機能や呼吸筋力、下肢筋力が関与するとされている。運動耐容能の改善は呼吸リハビリテーションにても得られるが、その場合の改善効果は主として下肢筋力や呼吸筋力の増加によりもたらされると考えられる。今回チオトロピウムの投与により下肢筋力や呼吸筋力には変化がなく、運動耐容能の改善は肺機能の改善、特に過膨張の改善によるものと考えられた。

健康関連QOL(SGRQ)や呼吸困難感(Transitional Dyspnea Index:TDI)に関してもチオトロピウム投与によりプラセボやイプラトロピウムよりも改善すると報告されている。今回の検討でも、呼吸困難感(BDI)や健康関連QOL(SGRQ)の各ドメインとTotal scoreの全てで有意に改善した。またMCIDの4以上の改善は55.8%でCasaburiらの報告の49%と同程度であった。特に健康関連QOL改善の要因に関してはさらに検討が必要と思われる。

[2]

今回のCOPD患者の検討により、運動耐容能(6分間歩行距離、最大酸素摂取量)は低下しており、一秒量、下肢筋力、大腿骨頸部骨密度が共通の規定因子であることが証明された。

骨密度は運動耐容能と相関していることが知られている。本邦の研究では、COPD患者において12分間歩行距離と年間の骨密度減少が相関し、低

体重、運動耐容能（10分間歩行距離）低下が骨密度減少に関与しているという報告がある。今回の研究でも骨密度と運動耐容能は相関を認めている。しかしながら、今回の研究は骨密度と運動耐容能の因果関係に関する研究ではない。我々の研究は運動耐容能の規定因子についての検討である。我々の知る限りでは、骨密度を含めた検討はこれが初めてである。骨密度測定（DEXA法）は比較的容易な検査であり COPD の合併症としての骨粗鬆症の診断に用いられている。今回の研究から骨密度は COPD 患者の運動耐容能を規定する因子の一つであることがわかった。運動耐容能は予後と関連していることが知られている。大腿骨頸部骨密度が予後と関連するかについては今後の研究が必要である。

COPD 患者では骨格筋機能（筋力と耐容能）と構造（筋線維のサイズ、線維タイプの分布、毛細血管の密度、代謝能力）が変化し、筋力低下、耐容能低下、筋線維の委縮、線維タイプのシフトがおこる。下肢筋力低下の頻度は多く問題となっている。下肢筋力は疾患の重症度と相関し、下肢筋力の低下が運動耐容能の低下に関与していることが知られている。さらに、下肢筋力低下は重症 COPD 患者の予後予測因子となる。今回の研究でも、Gosselink らの報告と同様に下肢筋力が最大酸素摂取量と 6 分間歩行距離を規定する因子として選択された。

気流制限は COPD の予後因子の一つであり、気流制限と運動耐容能は相関している。一方で、気流制限は最大酸素摂取量と相関していないという研究がある。運動耐容能に関する Gosselink らの研究では一秒量は最大酸素摂取量の規定因子として選択されたが 6 分間歩行距離の規定因子としては選択されなかった。そのほかにも歩行距離と一秒量と相関しないという報告がある。実際に、呼吸器リハビリテーションの介入で肺機能の改善は見られなくても運動耐容能が改善している。気管支拡張剤（オキシトロピウム）は肺機能の改善と定常運動負荷試験の運動時間を延長させたが、

最大酸素摂取量の有意な増加を認めず、6 分間歩行距離の増加もわずかであった。チオトロピウムの研究でも、呼吸リハビリテーションの併用により運動耐容能が改善している。これらのことから気流制限以外の要素が運動耐容能にかかわっていること考慮する必要がある。しかしながら今回の研究では、過去の研究と同様に、一秒量は運動耐容能を予測する因子の一つであることが示された。

体重、BMI は栄養状態を反映しており、COPD 患者の予後不良因子である。今回の研究において、体重が最大酸素摂取量の予測因子として選択されたが、6 分間歩行では選択されなかった。最大酸素摂取量は筋量に比例することから、体重が予測因子として選択された可能性がある。また、6 分間歩行は体重が負荷の一つとなっているのに対して、自転車エルゴメーターでは荷重の影響は受けない。このことが結果の相違に関連していると考えられた。

呼吸筋の疲労や呼吸筋力の低下は呼吸困難の原因となり、運動耐容能の規定因子として報告されているが、今回の検討では規定因子として選択されなかった。

この研究には限界がいくつかある。この研究は COPD 患者群での検討であり、閉塞性障害を認めない患者群の検討は行っていない。低肺機能のために全例の拡散能の評価が困難であり、1 秒量が 11 未満の症例が半数以上（55%）をしめており拡散能の測定が困難な症例が多く、拡散能を解析には用いなかった。また、COPD に対するこれまでの治療介入の定量的評価は困難であった。吸入ステロイドは 32%（59 例中 19 例）で使用されていた。吸入ステロイドによる骨密度への影響についての定量的な検定は行っていない。吸入ステロイド（ICS）の長期使用により骨折の頻度や骨密度は変化しなかったという報告があるが、少量の ICS 使用により骨密度が有意に減少したという報告もある。ICS の骨密度への長期的な影響についての結論はでていない。一方で、影響が疑われる

という報告もあり、今後の研究が必要と考えられる。

[3]

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 $FEV_1 \cdot \%FEV_1$ 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, $VO_2 \max$, 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 $r=0.82$, $p<0.001$ 同様に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, FEV_1 , 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・ $VO_2 \max$ 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 Mageri 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

[1]

チオトロピウム投与により、肺機能検査では、 $VC \cdot FEV_1 \cdot RV \cdot FRC \cdot IC \cdot IC/TLC$ が有意に改善し、呼吸困難感・健康関連 QOL も有意に改善した。運動耐容能では、 $6MWT \cdot SWT \cdot VO_2 \max \cdot ET$ が有意に改善し、ET が最も反応性に優れていた。ET の改善は、 $IC \cdot IC/TLC$ の改善と相関しており、チオトロピウム投与による症状や運動耐容能の改善は過膨張の改善に伴うものである可能性が考えられる。

[2]

大腿骨頸部骨密度は、 FEV_1 , 大腿四頭筋力とともに COPD 患者の運動耐容能の独立した規定因子であることが示された。COPD 患者における骨密度の測定は、併存症である骨粗鬆症の診断だけでなく、運動耐容能低下を予測するうえで役立つものと考えられた。

[3]

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 $FEV_1 \cdot \%FEV_1$ 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, $VO_2 \max$, 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

著書

1. 谷口博之, 渡邊文子: II呼吸リハビリテーションに必要な各種療法一定義とエビデンス 6. NPPV, CPAP (急性期・慢性期). 呼吸・循環障害のリハビリテーション (Clinical Rehabilitation 別冊), 江藤文夫, 上月正博, 植木 純, ほか/編, 医歯薬出版, 東京, 83-87, 2008

論文

1. Hirayama F, Lee AH, Binns CW, Taniguchi H, Nishimura K, Kato K: Urinary incontinence in men with chronic obstructive pulmonary disease. *International journal of urology*, 15 : 751-753, 2008
2. 谷口博之: 渡邊文子: COPD の支持療法 呼吸リハビリテーション. 診断と治療, 96 : 1131-1139, 2008
3. 谷口博之: 増悪期 COPD の酸素療法と人工呼吸管理. *Medical Practice*, 25 : 2071-2075, 2008
4. Hirayama F, Lee AH, Binns CW, Zhao Y, Hiramatsu T, Tanikawa Y, Nishimura K, Taniguchi H: Soy consumption and risk of COPD and respiratory symptoms: a case-control study in Japan. *Respir Res*, 10 : 56, 2009
5. Hirayama F, Lee AH, Binns CW, Zhao Y, Hiramatsu T, Tanikawa Y, Nishimura K, Taniguchi H: Do vegetables and fruits reduce the risk of chronic obstructive pulmonary disease? A case-control study in Japan. *Prev Med*, 49 : 184-189, 2009
6. Hirayama F, Lee AH, Binns CW, Nishimura K, Taniguchi H: Association of impaired respiratory function with urinary incontinence. *Respirology*, 14 : 753-756, 2009
7. 谷口博之: 増悪期 COPD の酸素療法と人工

呼吸管理. *Medical Practice*, 25 : 2071-2075, 2008

8. 近藤康博, 谷口博之: 実地医家のための呼吸管理 呼吸管理の実際 マスク下人工呼吸の実際 1): どんな機器でどうはじめるか—NPPV 導入基準と患者選択の実際—. 診断と治療, 97 : 39-46, 2009
9. 谷口博之, 近藤康博, 長谷川隆一: NPPV ALI/ARDS に対する NPPV. 人工呼吸, 26 : 14-19, 2009
10. 有蘭信一, 小川智也, 渡邊文子, 寶門玲美, 平澤 純, 近藤康博, 木村智樹, 谷口博之: COPD 患者の peak cough flow と Mechanical In-Exsufflation による検討. 日本呼吸ケア・リハビリテーション学会誌, 19 : 53-57, 2009
11. 木村智樹, 谷口博之: 吸入ステロイドは肺炎のリスクになるか?. 呼吸と循環, 57 : 729-732, 2009
12. 谷口博之: COPD 増悪時の診療 2 増悪時の治療. 治療学, 43 : 991-995, 2009
13. 與座嘉康, 有吉紅也, 本田純久, 谷口博之, 千住秀明: COPD 患者のための日常生活活動スケールの開発: 日常生活活動息切れスケール. 日呼吸会誌, 47 : 858-864, 2009
14. 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
15. 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
16. 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. 木村智樹, 谷口博之, 近藤康博, 西山 理, 加藤景介, 片岡健介, 麻生裕紀, 阪本考司, 木村元宏, 龍華美咲: 固定した閉塞性障害のある気管支喘息症例の臨床的検討. 第20回日本アレルギー学会春季臨床大会, 2008年6月, 東京, アレルギー, 57(3-4): P 358, 2008
2. 長谷川隆一, 谷口博之, 近藤康博, 木村智樹, 西山 理, 加藤景介: 通常型人工呼吸器「Servo s」による非侵襲的人工換気療法(NIV). 第48回日本呼吸器学会学術講演会, 2008年6月, 神戸, 日本呼吸器学会雑誌, 46(増刊): P 342, 2008
3. 木村智樹, 渡邊文子, 小川智也, 有菌信一, 片岡健介, 加藤景介, 西山 理, 近藤康博, 谷口博之: COPD患者の多面的な予後因子の検討. 第48回日本呼吸器学会学術講演会, 2008年6月, 神戸, 日本呼吸器学会雑誌, 46(増刊): P 196, 2008
4. 松田俊明, 谷口博之, 近藤康博, 木村智樹, 西山 理, 加藤景介, 片岡健介, 小川智也, 渡邊文子, 有菌信一: COPD患者における骨密度の検討. 第18回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会, 2008年10月, 松山, 日本呼吸ケア・リハビリテーション学会誌, 18(Suppl): P 144s, 2008
5. 渡邊文子, 小川智也, 有菌信一, 寶門玲美, 平澤 純, 谷口博之, 近藤康博, 木村智樹: COPD患者に対するチオトロピウムの効果に関する多面的検討. 第18回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会, 2008年10月, 松山, 日本呼吸ケア・リハビリテーション学会誌, 18(Suppl): P 103s, 2008
6. 渡邊文子, 小川智也, 有菌信一, 寶門玲美, 平澤 純, 谷口博之, 近藤康博, 木村智樹: 特発性肺線維症(IPF)とCOPDにおける呼吸リハビリテーションの効果の比較. 第18回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会, 2008年10月, 松山, 日本呼吸ケア・リハビリテーション学会誌, 18(Suppl): P 163s, 2008
7. 有菌信一, 小川智也, 渡邊文子, 寶門玲美, 平澤 純, 谷口博之: COPD患者の6分間歩行テストと漸増シャトルウォーキングテスト. 第18回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会, 2008年10月, 松山, 日本呼吸ケア・リハビリテーション学会誌, 18(Suppl): P 106s, 2008
8. 横山 裕, 片岡健介, 加藤景介, 西山 理, 木村智樹, 近藤康博, 谷口博之: ALI/ARDS症例におけるプロカルシトニン測定の有用性の検討. 第83回日本感染症学会総会学術集会, 2009・4, 東京, 感染症学雑誌, 83(臨増): P 170, 2009
9. 八木光昭, 谷口博之, 近藤康博, 木村智樹, 西山 理, 加藤景介, 片岡健介, 村田直彦: 気管支喘息発作時に対する β_2 刺激薬の反復投与の効果. 第21回日本アレルギー学会春季臨床大会, 2009・6, 岐阜, アレルギー, 58(3-4): P 415, 2009
10. 木村智樹, 谷口博之, 近藤康博, 西山 理, 加藤景介, 片岡健介: [ミニシンポジウム]高齢者喘息の治療効果. 第21回日本アレルギー学会春季臨床大会, 2009・6, 岐阜, アレルギー, 58(3-4): P 369, 2009
11. 松田俊明, 片岡健介, 西山 理, 加藤景介, 木村智樹, 近藤康博, 谷口博之, 有菌信一, 渡邊文子, 小川智也: COPD患者における骨密度の検討. 第49回日本呼吸器学会学術講演会, 2009・6, 東京, 日本呼吸器学会雑誌, 47(増刊): P 174, 2009
12. 中原義夫, 横山 裕, 片岡健介, 加藤景介, 西山 理, 木村智樹, 近藤康博, 谷口博之, 長谷川隆一: ALI/ARDS症例におけるプロカルシトニン測定の意義. 第49回日本呼吸器学

- 会学術講演会, 2009・6, 東京, 日本呼吸器学会雑誌, 47(増刊): P 215, 2009
13. 渡邊文子, 小川智也, 有菌信一, 谷口博之, 近藤康博, 木村智樹, 加藤景介, 西山 理, 片岡健介: COPD における呼吸リハビリテーションの効果と BMI の関連—低体重群と非低体重群の比較—. 第49回日本呼吸器学会学術講演会, 2009・6, 東京, 日本呼吸器学会雑誌, 47(増刊): P 332, 2009
 14. 春田良雄, 伊藤さやか, 市橋孝章, 長江宏則, 近藤康博, 谷口博之, 小野 薫: 在宅 NPPV データマネージメント—機器データの解析ソフトを利用して—. 第19回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会, 2009・6, 東京, 日本呼吸ケア・リハビリテーション学誌, 19: 192s, 2009
 15. 有菌信一, 小川智也, 渡邊文子, 寶門玲美, 平澤 純, 谷口博之, 近藤康博, 木村智樹, 加藤景介, 片岡健介: 慢性閉塞性肺疾患患者における定常負荷試験を含む運動負荷試験の特徴. 第19回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会, 2009・10, 東京, 日本呼吸ケア・リハビリテーション学会誌, 19: P 148s, 2009
 16. 高橋光太, 片岡健介, 多賀 収, 加藤景介, 西山 理, 木村智樹, 近藤康博, 谷口博之, 長谷川隆一: ICU 管理を要し起炎菌が確定した重症市中肺炎症例の検討. 第19回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会, 2009・10, 東京, 日本呼吸ケア・リハビリテーション学会誌, 19: 140s, 2009
 17. 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: P 230, 2010
 18. 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(増刊): P 230, 2010
 19. 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(3-4): P 461, 2010
 20. 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 (Suppl): P 155s, 2010
 21. 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 (Suppl): P 232s, 2010
 22. 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 (Suppl): P 285s, 2010
- 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
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

研究協力者 陳 和夫¹、小賀 徹²、板東 徹³
阪井 宏彰⁴、岡田 克典⁵、大藤 剛宏⁶

京都大学大学院医学研究科睡眠制御学講座教授¹

京都大学大学院医学研究科睡眠制御学講座講師²

京都大学大学院医学研究科臓器保存学講座准教授³

京都大学大学院医学研究科気管外科学講座講師⁴

東北大学加齢医学研究所臓器病態研究部門呼吸器再建研究分野講師⁵

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科腫瘍・胸部外科講師⁶

研究要旨

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。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

最近20年以内で、肺移植は、様々な重症、末期の呼吸器疾患の治療法として確立し、毎年2,000例以上が世界中で実施され、日本でも脳死や生体など肺移植が行われるようになった。肺移植の生存率は、術式、年代、患者の年齢、基礎疾患などにより異なるが全体で5年生存率は約50%程度で

あり、特に術後1年目の致死率ももっとも高く、最初の1年を乗り切った患者では、生存率はあがるといわれている。また、今後も術式の向上や、免疫抑制剤の改良などで、生存率の向上が見込まれている。

しかし一方で、このような生存率の改善に関する知見は多く蓄積されたが、多くの患者にとっては、生存率より健康関連 QoL の方が重要なのか

もしれない。実際に、これだけ重症の呼吸器疾患の患者では、単に呼吸器症状のみならず、不安やうつといった精神面での影響が出現することがいわれている。こうして、生存期間が伸びてきたことにより、生存の量だけではなく、いかに充実して生きるかという人生の質を重視した生き方への目的の転換が可能となった。しかしながら、現状では、肺移植により健康関連 QoL が改善されることは報告されているが、長期的にその QoL が維持されるのか、どう推移していくのかは十分に検討されていない。

しかも日本では、肺移植が医療として定着したとはいえ、その多くは生体肺移植であり、絶対的な脳死の少なさにより臓器不足は深刻であり、肺移植待機状態の患者が蓄積されていっているのが現実である。このような肺移植待機患者は、末期の呼吸器疾患による呼吸困難や咳などの重篤な症状により、日常生活が著しく制限され、仕事や、社会的、精神的な関係が障害されていることが予想されるが、どのように障害されているのか、基礎疾患間で相違があるのか、移植を待つ年月の間にどのように変化していくのか、など不明な点が多い。特に、まだ肺移植の歴史の浅いわが国では、それらの現状は明らかではない。

そこで、本研究においては、新規に肺移植登録適応で移植リストに登録された患者を対象に、呼吸機能だけではなく、健康関連 QoL、呼吸困難、精神状態、睡眠の質などの患者報告型指標を包括的に横断的に評価し、さらに1年毎に縦断的に評価し、長期的に検討した。その中で、移植の実施の有無や、患者の生死を含めた予後も追跡し、日本における肺移植待機患者の現状と予後、移植の影響などを、多面的に評価することを目的とした。

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。

6. 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

7. 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）
- ・ Mageri 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）

8. 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）

9. 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。

10. 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。

11. 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: NCT00905463)。各実施施設で, 医の倫理委員会の承認を得た。

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)

平成22年10月25日までに登録された41名の患者に, 健康関連 QoL の寄与因子を求める検討をした。3つの異なる健康関連 QoL の指標(SGRQ Total, MRF Total, SRI Summary)に関して, 年齢, BMI, 合併症(Charlson index), 動脈血液ガス, 呼吸機能, 呼吸困難(MRC), 精神状態(HADS), 睡眠の質(PSQI)とスベアマンの相関関係を求めて, 有意な因子($p < 0.05$)に関して, 変数選択的多変量解析を実施した。その結果を表2にまとめた。SGRQ Total は, 抑うつ, 不安, %FVC が各々23, 20, 11%, MRF Total は抑うつと%FVC が各々40, 13%, SRI Summary は不安と抑うつが各々25, 38%で説明できた。また, これら3つの健康関連 QoL の総スコア間の相関係数は, 0.72~0.82 ($p < 0.001$)と強い関係を示した。

また, 登録時と1年目のデータを調査した患者のうち, 移植(すべて生体)のあった患者5名と, 移植のなかった患者12名に分けて検討した。移植を受けた患者は, 呼吸機能, 健康関連 QoL, 呼吸困難の指標で著明な改善を認めたが, 移植のなかった患者は, この1年でそれらの有意な変化

を認めなかった。

D. 考察

平成22年10月25日までに登録された41名の患者に、健康関連 QoL の寄与因子を求める検討をした。3つの異なる健康関連 QoL の指標 (SGRQ Total, MRF Total, SRI Summary) に関して、年齢, BMI, 合併症 (Charlson index), 動脈血液ガス, 呼吸機能, 呼吸困難 (MRC), 精神状態 (HADS), 睡眠の質 (PSQI) とスベアマンの相関関係を求めて、有意な因子 ($p < 0.05$) に関して、変数選択的多変量解析を実施した。SGRQ Total は、抑うつ, 不安, %FVC が各々23, 20, 11%, MRF Total は抑うつと %FVC が各々40, 13%, SRI Summary は不安と抑うつが各々25, 38%で説明できた。また、これら3つの健康関連 QoL の総スコア間の相関係数は、0.72~0.82 ($p < 0.001$) と強い関係を示した。

また、登録時と1年目のデータを調査した患者のうち、移植 (すべて生体) のあった患者5名と、移植のなかった患者12名に分けて検討した。その結果移植を受けた患者は、呼吸機能, 健康関連 QoL, 呼吸困難の指標で著明な改善を認めたが、移植のなかった患者は、この1年でそれらの有意な変化を認めなかった。

健康関連 QoL は、肺移植における重要なアウトカムとして認識されている。しかし、それらは、移植待機患者において障害され、また、逆に移植により、改善することが報告されている。しかし、その長期的な効果や、逆に移植を受けられなかった場合の長期変化を日本の現状として評価することが目的の一つである。しかし、現在、このような患者に対して、どのような質問票を用いるのが適切か検討されていない。特に、日本では多くの移植患者が陥っている呼吸不全特異的な質問票が作成されていない。そこで、今回は、複数の健康関連 QoL 質問票を使用、特に、今回の研究のために、呼吸不全特異的な質問票 MRF, SRI の日本語版を作成し、従来より使用されている呼

吸器疾患特異的な SGRQ とあわせて比較検討した。

その結果、肺移植待機患者の健康関連 QoL は、呼吸機能の寄与は弱く、不安とか抑うつの精神状態が40~63%で規定されていた。Parekh らは、肺移植登録患者のおよそ25%は、なんらかの精神不安疾患の診断基準をみたすとも報告されており⁹⁾、肺疾患末期の患者がいかに精神状態を病み、それが健康状態を障害しているかを示している。肺移植患者の QoL を改善するためには、精神状態を丁寧に評価し、対処していくことが、呼吸機能よりも重要であるかもしれない。

欧米での報告と同様に、わずか5例の生体肺移植を受けた患者では、呼吸機能だけではなく、健康関連 QoL や呼吸困難も著明に改善していた。また一方、1年間では、移植待機患者の状態に有意な変化はなかった。今後、どのような経過をとるのか、長期的な評価により、明らかにしていきたい。

移植の効果をどのように判断していくか、呼吸機能だけではなく、多面的に包括的に評価する試みを実施している。現在、多くの呼吸器疾患において、呼吸機能だけでは、疾患の全身に与える影響を評価できないことが常識となっており¹⁰⁾、特に、QoL や精神状態など、患者の主観に関わる部分は、正当化された質問票を用いて評価することが必要である。

本試験は、順調に症例登録を重ねており、登録が多くなる程、予後の長期的な検討も可能になる。今後、肺移植の医療的、社会的な認識の増大も見込まれ、移植適応患者の増加も予想される。今後、新規患者症例登録を継続して100名の登録を目指すとともに、1年目の追跡調査を継続し、さらに2011年は2年目の追跡調査を開始していく

E. 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。

F. 研究発表

英文著書

1. Date H: Diagnostic strategies for mediastinal tumors and cysts. In: Venuta F ed. Thoracic Surgery Clinics. Diseases of the mediastinum. Philadelphia, WB Saunders Company, 29-35, 2009
2. 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

1. 論文発表

日本語著書 (分担執筆)

1. 山根正修, 伊達洋至: エキスパートの呼吸管理, 岡元和文 (編) 肺移植前後の呼吸管理. 中外医学社, pp 478-482, 2008
2. 伊達洋至: 新しい診断と治療の ABC. 特発性肺線維症, 泉 孝英 (編) 外科療法・肺移植. 最新医学社, pp 147-153, 2008
3. 伊達洋至: 生体侵襲と臓器管理, 松田直之 (編) 肺移植手術の生体侵襲. 総合医学社, pp 1187-1190, 2008
4. 伊達洋至: 肺移植, 松岡 健 (編) 呼吸器疾患ガイドライン—最新の診療指針—. 総合医学社, pp 318-320, 2009
5. 伊達洋至: 肺気腫に対する lung volume reduction surgery (LVRS), 正岡 昭・藤井義敬 (編), 呼吸器外科学改訂第 4 版, 南山堂, pp 306-309, 2009
6. 伊達洋至: 肺高血圧症と肺移植, 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

英語論文

1. Date H, Yamane M, Toyooka S, Okazaki M, Aoe M, Sano Y: Current status and potential of living-donor lobar lung transplantation. *Front Biosci*, 13: 1433-1439, 2008
2. Bando T, Date H, Minami M, Kondo T, Shiraishi T, Miyoshi S, Sekine Y, Nagayasu T: First registry report: lung transplantation in Japan: The Japanese Society of Lung and Heart-Lung Transplantation. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, 56(1): 17-21, 2008
3. Toyooka S, Sano Y, Yamane M, Oto T, Okazaki M, Kusano K, Date H: Long-term follow-up of living-donor single lobe transplantation for idiopathic pulmonary arterial hypertension in a child. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 135 (2): 451-452, 2008
4. Shinya T, Sato S, Kato K, Gobara H, Akaki S, Date H, Kanazawa S: Assessment of mean transit time in the engrafted lung with ¹³³Xe lung ventilation scintigraphy improves diagnosis of bronchiolitis obliterans syndrome in living-donor lobar lung transplant recipients. *Ann Nucl Med*, 22(1): 31-39, 2008
5. Yamane M, Okutani D, Sugimoto S, Toyooka S, Aoe M, Okazaki M, Sano Y, Date H: Native lung-sparing lobar transplantation for pulmonary emphysema. *J Heart Lung Transplant*, 27(9): 1046-1049, 2008
6. Okamoto T, Nakamura T, Zhang J, Aoyama A, Chen F, Fujinaga T, Shoji T, Hamakawa H, Sakai H, Manabe T, Wada H, Date H, Bando T: Successful sub-zero non-freezing preservation of rat lungs at -2 degrees C utilizing a new super-cooling technology. *J Heart Lung Transplant*, 27(10): 1150-1157, 2008
7. Satoda N, Shoji T, Wu Y, Fujinaga T, Chen F, Aoyama A, Zhang JT, Takahashi A, Okamoto T, Matsumoto I, Sakai H, Li Y, Zhao X, Manabe T,