

提出されることを前提に考慮して作成されたものである。最も早い認定患者では2回目の更新を迎える時期となり、全国における個人票データの現況を把握する目的で集計を行った。

[2] 気腫合併肺線維症 (CPFE) は、画像上、上葉に優位な肺気腫と下葉に優位な肺の線維化を合併する疾患概念であり、その病態は未だ不明である。CPFE の大半が喫煙者であり、肺気腫 (COPD) の発症にも主として喫煙が関与する。一方、特発性肺線維症患者 (IPF) では7割に喫煙歴があるとされる。

CPFE の発症に喫煙関連の炎症が関与すると仮定し、RAGE (receptor for advanced glycation end products) と Egr-1 (early growth response gene 1) に注目した。RAGE は AGE (advanced glycation end products) のレセプターである。生理的に肺に豊富に存在しており、肺のホメオスタシスに関与し、その発現の多寡により、肺の慢性炎症や異常な組織修復をきたすと考えられている。RAGE は COPD 肺や喫煙者肺で発現が上昇することが報告されているが、IPF 肺では低下すると報告されている。Egr-1 は転写因子であり、喫煙刺激による RAGE の発現亢進に関与すると考えられている。

B. 研究方法

[1] 厚生労働省健康局疾病対策課へ臨床調査個人票データ使用の申請を行い、2011年10月6日付で作成された個人票データ (対象疾患: LAM, 対象期間: 2009～2011年度, 対象地域: 全国) が提供された。各個人票データには個人番号が付され、申請年度および申請区分 (新規申請または更新申請) ごとに作成されたファイル間で同一患者の確認が行えることになっているが、データの集計に先だて、新規申請および毎年の更新申請がどの程度継続されているかの確認集計を行った。

[2] CPFE での喫煙に関連する炎症を評価、比較するため、肺癌やびまん性肺疾患の診断目的の手術で得られた CPFE, COPD, IPF の肺組織を用い

て、RAGE と Egr-1 の免疫組織化学的検討を行った。

C. 研究結果

1. データに含まれる個人票数はのべ311、28都道府県から247患者として登録されていた。申請年度および申請区分ごとの内訳を図1に示す。2009年度新規申請者のうち31人のその後の更新申請 (入力) がなく、2010年度更新申請者のうち45人と2011年度更新申請者のうち3人の新規申請 (入力) がなかった。また2010年度新規申請者のうち96人については、2010年度更新申請に係る可能性がある。尚、医療受給者証の有効期限は9月末であり、2011年になされている多くの申請は、10月現在において登録に上っていない可能性がある。

個人を特定するためのデータは含まれていないが、出生年と住所都道府県につき確認を行ったところ、同一の個人番号では完全に一致した。2009、2010年度新規申請者と2010年度更新申請者の間で、または2009～2011年度新規申請者と2011年度更新申請者の間では11組の一致がみられたため、他のデータを確認したところ2010年度新規申請と2010年度更新申請の1組は詳細な内容が一致しており同一個人と考えられた。2010年度更新申請者からこの1人を除外するかたちで、のべ246人としてデータの集計を行った。主

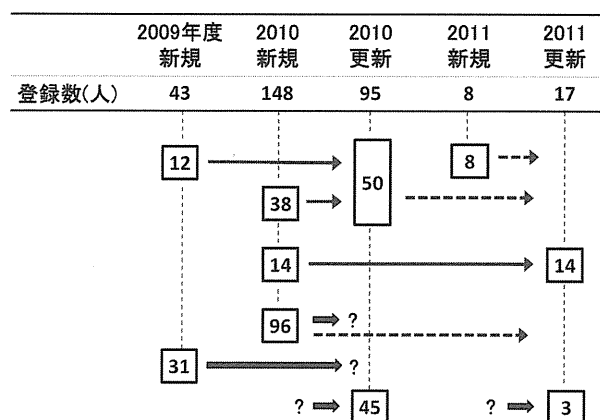


図1. 臨床調査個人票の申請年度および申請区分ごとの内訳

な結果を表 1～12 に示す。

246 人はすべて女性であり、発病時年齢の平均

表 1. 新規申請 199 人の臨床背景

	n	%
喫煙歴；あり	4/194*	2
過去にあり	49/194*	25
なし	141/194*	73
家族歴；TSC	6/192*	3
LAM	3/191*	2
気胸	3/192*	2
閉経	77/178*	43
妊娠歴	95/176*	54
平均妊娠回数	1.9 ± 1 (1-6)**	
出産歴	87/176*	49
平均出産回数	1.6 ± 0.7 (1-4)**	

*分母は質問に対して回答(入力)されている個人票の数
**平均値 ± SD (range)

表 2. 新規申請 199 人の初発症候

	n	%
労作時息切れ	75	38
気胸	86	43
胸部異常陰影	13	7
その他	47	24
呼吸器症状；血痰 5, 胸水 4, 咳 3, 痰 2, 胸痛 2, 肺炎 1		
腹部症状；腰背部・腹部痛 7, 腹部膨満感 1, 腹痛+発熱 1, 腹水 4, 肢の(リンパ)浮腫 3, 下腎腫瘍 2, 腎出血 1, 血尿 1, 後腹膜腫瘍 1, 腹部リンパ節腫大 1, 不正出血 1		
その他；頸部皮下腫瘍 1, 貧血 1		

表 3. 246 人の現在の症候

	n	%
無症状	60	24
労作時息切れ	153	62
咳	43	17
痰	29	12
血痰	18	7
喘鳴	4	2
気胸	10	4
腹痛	10	4
血尿	0	0
腎機能障害	10	4
下肢のリンパ浮腫	12	5
その他	20	8

は 34 ± 9 (10-61) 歳 (n = 198), 個人票が作成された医療機関への初診時年齢の平均は 37 ± 9 (18-70) 歳 (n = 237), 初診年は 1981 ~ 2011 年, 申請時の平均年齢は 42 ± 9 (24-71) 歳 (n = 243) で

表 4. 新規申請 199 人の検査所見

	n	%
胸部 CT；異常あり	195	98
多発性嚢胞	189	95
縦隔リンパ節腫大	4	2
胸水	9	5
その他	5	3
腹部画像検査；施行	179	90
腎血管筋脂肪腫	63 (/179)	35
腎臓以外の血管筋脂肪腫	18 (/179)	10
腹部リンパ節腫大	67 (/179)	37
腹水	18 (/179)	10

表 5. 新規申請 199 人の病理組織診断

	n	%
病理組織診断あり	159	80
肺	139	70
リンパ節	15	8
その他	8	4
免疫染色所見		
α-SMA 陽性	113/113*	100
HMB-45 陽性	98/110*	89
estrogen receptor 陽性	57/ 76*	75
progesterone receptor 陽性	59/ 72*	82

* 分母は検査施行数

表 6. 新規申請 199 人の細胞診診断

	n	%
LCC の証明あり	11	6
胸水	6	3
腹水	3	2
(不明)	(2)	
免疫染色所見		
α-SMA 陽性	6/7*	86
HMB-45 陽性	6/7*	86
estrogen receptor 陽性	3/3*	100
progesterone receptor 陽性	3/3*	100
D2-40	4/4*	100
VEGFR-3	3/3*	100

* 分母は検査施行数

表 7. 246 人の総合診断

	n	%
病型		
sporadic LAM	200	81
TSC-LAM	34	14
(不明)	(12)	5
診断の種類		
診断確実例	155	63
診断ほぼ確実例	26	11
{ 組織診断例	22	9
{ 細胞診断例	3	1
{ (不明)	(1)	0.4
臨床診断例	54	22
(不明)	(11)	4

表 8. 246 人の最新の検査結果

	Mean ± SD	(Range)	n
動脈血液ガス*			
PaO ₂ (Torr)	76.5 ± 16.6	(44.5-127)	82
PaCO ₂ (Torr)	38.9 ± 6.7	(21.5-65.8)	82
呼吸機能検査			
%VC	84.9 ± 19.8	(33.1-135.1)	184
%FVC	86.1 ± 21.0	(30.5-140)	186
%FEV ₁	65.3 ± 26.1	(12.7-123.4)	186
FEV ₁ /FVC (%)	64.3 ± 20.1	(18.0-103.2)	192
%DLco	56.6 ± 23.4	(17.5-119.4)	149
%DLco/VA	59.9 ± 25.8	(11.4-153.6)	146

*非 O₂ 吸入下

表 9. 新規申請 199 人の経過

	初診時		最終検査	
	Mean ± SD	(n)	Mean ± SD	(n)
動脈血液ガス*				
PaO ₂ (Torr)	77.1 ± 15.1	(36)	72.0 ± 16.7	(36)
PaCO ₂ (Torr)	38.9 ± 5.3	(36)	40.7 ± 7.1	(36)
呼吸機能検査				
%VC	89.0 ± 16.3	(112)	87.0 ± 19.2	(112)
%FVC	90.4 ± 18.2	(108)	88.8 ± 20.0	(108)
%FEV ₁	74.8 ± 25.0	(112)	66.9 ± 26.6	(112)
FEV ₁ /FVC (%)	70.8 ± 18.4	(108)	63.4 ± 20.3	(108)
%DLco	61.3 ± 23.6	(87)	57.2 ± 21.8	(87)
%DLco/VA	64.5 ± 24.5	(82)	57.8 ± 22.2	(82)

*非 O₂ 吸入下

あった。身体障害者手帳を持つものが 27%である一方、社会活動としては 81%が就労または家

表 10. 246 人の現在の治療内容①

	n	%
ホルモン治療あり	71/233*	30
Gn-RH アゴニスト	47	20
プロゲステロン	14	6
外科的卵巣摘出術	3	1
その他	5	2
治療効果		
あり	11	5
なし	3	1
不明	20	9

*分母は回答（入力）されている個人票数

表 11. 246 人の現在の治療内容②

	n	%
気管支拡張療法	89/240*	37
キサントニン製剤	18	8
抗コリン薬	65	27
長時間作用型吸入	55	23
短時間作用型吸入	3	1
β 刺激薬	56	23
長時間作用型吸入	42	18
短時間作用型吸入	5	2
貼付 β 刺激薬	14	6
経口 β 刺激薬	2	1

*分母は回答（入力）されている個人票数

表 12. 246 人の現在の治療内容③

	n	%
在宅酸素療法	70	28
在宅人口呼吸療法	2	1
NPPV	1	0.4
TPPV	1	0.4
脳死肺移植登録（待機中）	25	10
肺移植	15	6
脳死肺移植	9	4
生体肺移植	5	2
不明	1	0.4

事労働にあっていた。表には示さないが周産期の気胸の合併ありと回答された 9 人は、出産歴ありの 87 人を分母とすると 10%にあたり、この 9 人中 8 人は気胸回数が入力されており、平均気胸回数は 6.5 ± 3.3 (1-10) 回であった。呼吸機能検査所見（表 8）では肺拡散能の低下が著明にみ

られ、%DLco が 80% 未満であるのは 79% であった。%FEV₁ が 80% 未満であるのは 68% であった。表 9 では 2 回分の検査結果が明らかである場合のみを集計しているが、検査間隔が 6 カ月以上である場合のみに限って計算を行うと、FEV₁ 低下率は $-80.0 \pm 145\text{ml/年}$ ($n=104$), DLco 低下率は $-0.44 \pm 1.8\text{ml/min/mmHg/年}$ ($n=78$) であった。在宅酸素療法は 28% で行われており (表 12), 肺移植症例は 15 例含まれた。

[2] RAGE (図 2) は COPD の肺胞上皮細胞で最も強く染まった。CPFE 気腫部分の肺胞上皮細胞でも陽性所見が見られたが、COPD よりはやや弱い印象であった。IPF では、線維化の部分には

RAGE免疫染色

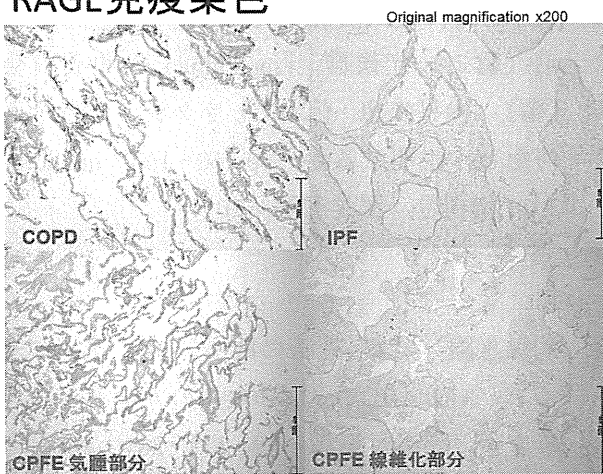


図 2

Egr-1免疫染色

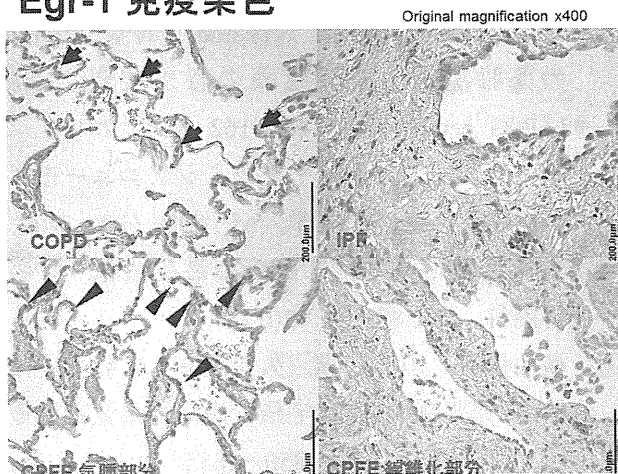


図 3

ほとんど染まらず、上皮のみに染まりが見られた。CPFE 線維化部分も IPF と同様の結果であった。

Egr-1 (図 3) は、COPD と CPFE 気腫部分の肺胞上皮細胞に陽性であり、細胞質の他、核にも陽性所見が見られた。IPF, CPFE 線維化部分では上皮および線維芽細胞の細胞質に陽性所見が見られたが核には陽性所見が見られなかった。

D. 考 察

[1] 呼吸不全症において行われた平成 18 年までの全国疫学調査結果と比べて、発病年齢や登録時の年齢は 1 ~ 2 歳高齢、ホルモン療法の経験者および在宅酸素療法の割合は減少の傾向がみられ、脳死肺移植登録 (待機中) の割合は増加していた。呼吸機能検査データの集計では、全国調査と今回の結果はほぼ同等であり、在宅酸素療法の割合が減少した理由は不明である。

厚生労働省、難病情報センターで公開されている医療受給者証交付件数によると、平成 22 年度の LAM の交付は 335 件であり、個人票データに含まれる同年度の新規申請と更新申請の合計は 243 件で 73% にあたる。また、新規申請や更新申請のいずれかが入力されていない場合も多くみられた。今後経年的に提出される個人票を集計することによって、疾患の自然経過および症状や合併症の発現率、予後に関わる因子、治療効果などについての解析が可能となることが期待されるが、個人票がデータ登録に上る率は結果の精度に大きく作用する。今後の登録が確実に進むための方策が必要と思われる。

[2] RAGE は正常ヒト組織において、肺 (肺胞) で特異的に高発現しており、他の組織では炎症に伴ってしか高発現しないことから、肺 (胞) における定常状態の RAGE 発現は肺の恒常性維持に関与していると考えられている。このことから、おそらく COPD においては RAGE 発現が亢進するシグナルが、IPF においては RAGE 発現が低下するシグナルが働いているのではないかと推察される。Egr-1 はこの RAGE 発現を調節する転写

因子である。Egr-1 は喫煙刺激で発現が亢進することが細胞レベルで報告されている。また喫煙非 COPD 肺よりも COPD 肺で発現が亢進していることが報告されている。喫煙刺激による過剰な酸化ストレスやこれに伴う AGE の上昇が RAGE を活性化し、Egr-1 の発現が亢進する。Egr-1 発現の亢進は RAGE の発現を上昇させ、一種の positive feedback メカニズムを惹起するのではないかと考えられている。Egr-1 の活性化はまた他の炎症性サイトカイン産生を上昇させるため、COPD における炎症が遷延化する一因であると考えられる。今回の検討でも、COPD の肺胞領域や CPFE の気腫部分では Egr-1 の核における陽性像がみられていたが、IPF および CPFE の線維化部分では核への集積はみられなかった。Egr-1 は核内において転写因子として働く蛋白であるため、核における発現上昇が活性化の指標であると考えられる。CPFE において、同一肺でありながら気腫部分と線維化部分における Egr-1 発現に大きな違いがみられたこと、および COPD の肺胞領域と IPF においても同様の結果であったことから、今後定量的な評価が必要であるが、肺における Egr-1 活性化や RAGE 発現量の多寡が気腫や線維化をきたす方向性を決定する要因である可能性が考えられた。

E. 結論

[1] LAM が特定疾患として認定を受けた 2009 年から翌年 2010 年にかけて登録された個人票データを中心に横断的な集計を行った。今後の経時的な集計解析のために、個人票の確実なデータ登録が望まれる。

[2] CPFE では、気腫部分に RAGE の発現が強く、核での Egr-1 の発現がみられた。各疾患群での RAGE, Egr-1 の発現の違いについては定量的な検討を今後行っていく予定である。

F. 健康危惧情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

書籍

1. 久保恵嗣：呼吸不全. 前沢政次・坂東 浩(編): 診療ガイド ダイジェスト, 2011, pp.26-27, 治療 臨時増刊号, 南山堂, 2011
2. 久保恵嗣：呼吸困難. 後藤英司, 奈良信雄, 藤代健太郎(編): 症候からたどる鑑別診断ロジカルシンキング, pp.122-132, MEDICAL VIEW, 2011
3. 漆畑一寿, 久保恵嗣: 過換気症候群. 「medicina」編集委員会(編): 内科疾患 インストラクションガイド 何をどう説明するか, pp.158-159, medicina 2011 増刊号, 医学書院, 2011
4. 山本 洋, 横山俊樹, 久保恵嗣: 急性呼吸促迫(窮迫)症候群. 「medicina」編集委員会(編): 内科疾患 インストラクションガイド 何をどう説明するか, pp.160-162, medicina 2011 増刊号, 医学書院, 2011

原著

1) 和文

1. 久保恵嗣：特集 最新の呼吸器疾患ガイドライン. ALI/ARDS 診療のためのガイドライン 第2版. 呼吸と循環, 59:375-381, 2011
2. 山本 洋, 横山俊樹, 久保恵嗣：肺炎におけるステロイド療法の功罪. 呼吸器内科, 19:112-118, 2011
3. 安尾将法, 花岡正幸, 久保恵嗣：特集「COPD の薬物療法」抗炎症薬の将来展望. THE LUNG perspectives, 19:162-166, 2011
4. 牛木淳人, 久保恵嗣：クラミジアニューモニエ感染症. 医学と薬学, 65:605-699, 2011
5. 久保恵嗣：薬剤性肺障害の最新情報. 呼吸器内科, 20:87-94, 2011
6. 横山俊樹, 山本 洋, 久保恵嗣：V.COPD の治療 非薬物療法 在宅酸素療法, 換気補助療法. 日本臨床, 69:1850-1855, 2011
7. 久保恵嗣：薬剤性肺障害の最新事情. 呼吸

器内科, 20 : 87-94, 2011

8. 山本 洋, 横山俊樹, 久保恵嗣 : 特集 内科疾患インストラクションガイド 何をどう説明するか 呼吸器疾患 急性呼吸促迫 (窮迫) 症候群. *medicina*, 48 : 160-162, 2011

2) 英 文

1. Koizumi T, Urushihata K, Fujii T, Kubo K : Pulmonary endothelial impairment during gefitinib therapy : A preliminary assessment with iodine- 123- metaiodo- benzylguanidine (123I-MIBG) scintigraphy. *Open Kung Cancer J* 4 : 1-3, 2011
2. Fujimoto K, Kitaguchi Y, Kanda S, Urushihata K, Hanaoka M, Kubo K : Comparison of efficacy of long-acting bronchodilators in emphysema dominant and emphysema nondominant chronic obstructive pulmonary disease. *International J COPD* 6 : 219-227, 2011
3. Mochizuki I, Kubo K, Honda T : Relationship between mitochondria and the development of specific lipid droplets in capillary endothelial cells of the respiratory tract in patients with sarcoidosis. *Mitochondrion* 11 : 601-606, 2011
4. Hanaoka M, Droma Y, Chen Y, Agatsuma T, Kitaguchi Y, Voelkel NF, Kubo K : Carbocysteine protects against emphysema induced by cigarette smoke extract in rats. *Chest* 139:1101-1108, 2011
5. Kondo R, Yoshida K, Kawakami S, Shiina T, Kurai M, Takasuna K, Yamamoto H, Koizumi

T, Honda T, Kubo K : Efficacy of CT screening for lung cancer in never-smokers : Analysis of Japanese cases detected using a low-dose CT scan. *Lung Cancer* doi :10.1016/j. lungcan. 2011. 05.006

6. Kondo R, Yoshida K, Kawakami S, Shiina T, Kurai M, Takasuna K, Yamamoto H, Koizumi T, Honda T, Kubo K : Different efficacy of CT screeing for lung cancer according to histological type : Analysis of Japanese-smoker cases detected using a low-dose CT screen. Doi :10.1016/j. lungcan. 2011.05.007

3) その他

論 説

1. 久保恵嗣 : ALI/ARDS の診断と治療の進歩. *日本内科学会雑誌*, 100 : 1515-1517, 2011

講 座

1. 松澤幸範, 藤本圭作, 久保恵嗣 : 講座 呼吸機能検査, 呼吸機能検査の基準値とその使い方, 今後の課題 ②フローボリューム曲線 (PEF, V50, V25). *呼吸*, 30 : 700-705, 2011

II. 学会発表

なし

H. 知的財産の出願・登録状況

(予定を含む)

なし

安静時 PaO₂ 60mmHg 以上の COPD 患者における右心カテーテル検査を用いた肺高血圧症の評価に関する研究

研究協力者 谷口博之

公立陶生病院参事兼呼吸器・アレルギー内科部長

研究要旨

COPD 患者に対し右心カテーテル検査で求めた肺動脈圧と各種臨床指標との相関を検討し、肺高血圧の予測因子について検討した。対象は安静時 PaO₂ 60mmHg 以上で安定期に右心カテーテル検査を施行した COPD 患者 36 名（平均年齢：67.9 歳，FEV₁：0.80L，%FEV₁：34.7%）。測定項目は平均肺動脈圧，呼吸機能検査，6 分間歩行試験での歩行距離（6MWD）及び最低 SpO₂（minSpO₂），PaO₂ である。平均肺動脈圧と各測定項目との単相関関係を検討し，肺動脈圧を従属変数，%FEV₁・PaO₂・6MWD・minSpO₂ を独立変数とし重回帰分析（ステップワイズ法）を実施した。

結果として，平均肺動脈圧 25 mmHg 以上の症例が 11 例（31%），20 mmHg 以上の症例が 23 例（64%）であった。肺動脈圧と各測定項目との単相関関係を検討したところ，肺動脈圧は minSpO₂（ $r=-0.805$ ， $p<0.0001$ ），6MWD（ $r=-0.480$ ， $p=0.0026$ ），%FEV₁（ $r=-0.358$ ， $p=0.0315$ ）と有意な相関を示した。さらに重回帰分析の結果，6MWD・minSpO₂ の両者が採択された（ $R^2=0.703$ ）。

本検討の結果，安静時低酸素血症のない COPD 患者においても肺高血圧症の合併が高率に見られた。また，6MWD・minSpO₂ は肺高血圧の予測因子であると考えられた。

A. 研究目的

COPD は，閉塞性の呼吸機能障害を示す進行性の疾患であり，本邦においてもその有病率は増加してきている。COPD に合併した肺高血圧症は，古典的には気流制限が重度である程起こりやすいと言われており，過去の文献においても，平均肺動脈圧は COPD の重症度と有意に相関があるという報告がある。また慢性的な低酸素血症により肺血管の収縮が起こり，肺高血圧症をさらに悪化させると言われてきた。

また，肺高血圧症は COPD の予後予測因子の 1 つと考えられており，慢性呼吸不全を認める COPD 患者に対しては肺高血圧症の進行を抑える目的で長時間酸素療法（LTOT）が推奨されてお

り，本邦においても一般的には PaO₂ 55mmHg 以下，あるいは PaO₂ 60mmHg 以下で睡眠時または運動時低酸素血症をきたす場合，LTOT の適応とされている。

一方で安静時の低酸素血症を認めない COPD 患者においても，運動時の低酸素血症が理論的には肺高血圧症を進行させると考えられる。しかし，その実態についてはこれまで十分に検討されておらず，肺高血圧症の予測因子や予後に与える影響についても定かではない。

今回我々は呼吸不全を認めない COPD 患者における肺高血圧症の予測因子を知るために，右心カテーテル検査によって測定した平均肺動脈圧と，呼吸機能・運動耐容能・PaO₂ などの相関について検討した。また肺高血圧症が patient-

oriented outcome にもたらす影響を知るために、平均肺動脈圧と健康関連 QOL 及び呼吸困難との相関についても併せて検討した。

B. 研究方法

対象は、公立陶生病院呼吸器・アレルギー内科に通院中の COPD 患者で、安静時の動脈血ガス分析にて PaO₂ が 60 mmHg 以上で、2007 年 9 月から 2011 年 8 月までの 4 年間に右心カテーテル検査を含めた多面的評価が可能であった症例を対象とした。

過去 3 か月以内に COPD の増悪を経験した症例、肺結核後遺症、肺癌、気管支拡張症、非結核性抗酸菌症などの合併症がある症例、コントロールが不十分な心臓血管系、神経系、腎臓、内分泌系、血液系、消化器系や肝臓など他臓器の合併症を有する症例は除外した。

右心カテーテル検査とほぼ同時期に、肺機能検査・心臓超音波検査・胸部レントゲン検査及び CT 検査・運動機能検査・健康関連 QOL 及び呼吸困難を含めた多面的な評価を行った。平均肺動脈圧 (MPAP)、肺機能 (%FEV₁・%DL_{CO}/VA)、PaO₂、PaCO₂、6 分間歩行試験での歩行距離及び最低 SpO₂ (minSpO₂)、呼吸困難 (mMRC/BDI)、健康関連 QOL (SGRQ) を測定項目とした。これらの臨床的指標と平均肺動脈圧との相関を retrospective に検討した。

平均肺動脈圧と各種指標との単相関関係の解析には Pearson 相関係数の検定を行った。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。また平均肺動脈圧の予測因子の解析にはステップワイズ法による重回帰分析を用いた。統計解析ソフトには Stat View 5.0 を用いた。(倫理面への配慮)

右心カテーテル検査を施行するに当たり、対象患者全員に対して検査目的・合併症等につき口頭で説明した後に、書面にて同意を得ている。

C. 研究結果

呼吸不全を認めない COPD 患者 36 例のうち、男性 34 例、女性 2 例で平均年齢が 67.9 歳、FEV₁ が 0.80L、%FEV₁ が 34.7%、重症以上の COPD (GOLD III, IV) は 33 例であった。6MWT での歩行距離 (6MWD) の平均は 418 m であった。6MWT における SpO₂ の最低値 (minSpO₂) の平均はそれぞれ 82.3% で、minSpO₂ < 90% となった症例は 30 例 (83%) であった。

平均肺動脈圧 (MPAP) の平均は 22.3 mmHg で、MPAP 25 mmHg 以上の症例を 11 例 (31%)、MPAP 20 mmHg 以上の症例を 23 例 (64%) 認めた。

MPAP と minSpO₂ との単相関を検討すると、負の相関を示した ($R = -0.805$ $p < 0.0001$)。また、6MWD に関しても負の相関を示した ($R = -0.480$ $p = 0.0026$)。肺機能 (%FEV₁・%DL_{CO}/VA) のうち、%FEV₁ に関しては MPAP と弱い負の相関を示した ($R = -0.358$ $p = 0.0315$) が、拡散能については、MPAP と有意な相関を示さなかった ($R = -0.083$ $p = 0.6343$)。PaO₂、PaCO₂ に関しては、いずれも MPAP との有意な相関は示さなかった ($R = -0.297$ $p = 0.0784$, $R = 0.024$ $p = 0.8911$)。

次に肺高血圧の予測因子を検討するために、平均肺動脈圧を従属変数、%FEV₁・PaO₂・6MWD・minSpO₂ を独立変数とし重回帰分析 (ステップワイズ法) を実施した。単相関ではこれらの独立変数のうち %FEV₁、6MWD、6MWT minSpO₂ が有意な相関を示したが、重回帰分析では 6MWD、min SpO₂ が選択された ($R^2 = 0.703$)。

patient-oriented outcome に関する検討については、健康関連 QOL に関しては SGRQ と MPAP との解析では有意な相関を示さなかった ($R = 0.204$ $p = 0.2348$)。呼吸困難に関して、mMRC は MPAP と正の相関を示した ($\rho = 0.548$ $p = 0.0012$)。BDI に関しては有意ではないものの、負の相関を示した ($\rho = -0.312$ $p = 0.0650$)。

D. 考 察

今回、我々は低酸素血症を認めない COPD 患者に対して、右心カテーテル検査を用いた肺高血圧症の評価を行った。今回の検討では平均肺動脈圧が 20mmHg 以上の症例を 23 例 (64%)、25mmHg 以上の症例を 11 例 (31%) で認めた。また 6 分間歩行距離と 6 分間歩行試験における最低 SpO₂ 値が平均肺動脈圧の予測因子であった。

過去の文献においても COPD 患者における肺高血圧症について検討されているが、その頻度は文献によってまちまちである。Cuttica らの報告によると、COPD 4930 例で右心カテーテル検査を行い、MPAP が 25mmHg 以上の PH は 30.4% であった。その中で PH があると 6MWD が正常より 28m 短い (261 vs 238m, $p < 0.01$) と報告している。また平均肺動脈圧は FVC、年齢とともに 6MWD の予測因子となることが重回帰分析にて示されている。Miki らは 10 人の中等症から最重症の COPD 患者に対する、心肺運動負荷試験を用いた肺高血圧と労作時低酸素血症について検討し、最大負荷量の 30% の負荷における PaO₂ 及び SpO₂ の低下量が平均肺動脈圧の予測因子となることを示した。これらの報告は、今回と同様に COPD における肺高血圧と運動耐容能との関連を示しているが、運動時の低酸素にまで言及した報告はなかった。

Fayngersh らは 2011 年に安定した COPD 患者 105 例に対して心エコー検査を施行したところ、63 例 (60%) で PH (収縮期肺動脈圧 36mmHg 以上) を認めたと報告している。PH のある COPD 患者は高齢 (71.1 vs. 63.7 才, $P = 0.001$), %FEV₁ 低値 (51.8 vs 62.7%, $P = 0.006$), RV/TLC 高値 (0.55 vs. 0.48, $P = 0.001$), %DLCO 低値 (59.6 vs. 71.9, $P = 0.006$) であった。さらに logistic regression analysis にて年齢 ($P < 0.002$) と %FEV₁ ($P < 0.006$) が有意な予測因子であった。しかしながら、この検討では安静時低酸素血症を認める患者も含めて検討されている点が今回と異なり、心エコーで三尖弁逆流

が観察できなかった 49 例は除外されている検査上の限界もある。また、Lee らは呼吸不全のない COPD 患者 117 人を対象に、心エコーを用いた肺動脈圧の関連因子について検討した。肺動脈圧の上昇とヘモグロビン値の低下との相関を認めたと報告しているが、相関係数は -0.266 と弱い負の相関であった。これらの報告では運動耐容能は検討しておらず、我々の結果とは異なるものとなったのではないかと考える。

今回の検討では、PH が健康関連 QOL に与える影響ははっきりせず、PH の合併が予後に与える影響については検討できなかった。また呼吸不全を認めない COPD 患者に合併した PH に対して、酸素療法や PDE5 阻害薬・エンドセリン受容体拮抗薬などの治療介入を行う意義については、今後の研究課題であろう。

E. 結 論

今回の我々の検討では、呼吸不全を認めない COPD 患者 36 名において、6 分間歩行距離と 6 分間歩行試験における最低 SpO₂ 値が平均肺動脈圧の予測因子となることが示した。安静時低酸素を認めない COPD 患者においても、運動時低酸素の評価を行うことは重要であると考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kotani H, Kishi R, Mouri A, Sashio T, Shindo J, Shiraki A, Hiramatsu T, Iwata S, Taniguchi H, Nishiyama O, Iwata M, Suzuki R, Gonda H, Niwa T, Kondo M, Hasegawa Y, Kume H, Noda Y: Influence of leukotriene pathway polymorphisms on clinical responses to montelukast in Japanese patients with asthma. Journal of clinical pharmacy and therapeutics [Epub ahead of print] 2011.9
2. Niwa T, Hasegawa R, Ryuge M, Kawase M,

- Kondoh Y, Taniguchi H: Benefits and risks associated with the R100 high frequency oscillatory ventilator for patients with severe hypoxaemic respiratory failure. *Anaesthesia and intensive care* 39 (6): P. 1111 - 1119, 2011.11
- Arizono S, Taniguchi H, Nishiyama O, Kondoh Y, Kimura T, Kataoka K, Ogawa T, Watanabe F, Nishimura K, Senjyu H, Tabira K: Improvements in quadriceps force and work efficiency are related to improvements in endurance capacity following pulmonary rehabilitation in COPD patients. *Internal medicine [Epub]* 50 (21): P. 2533 - 2539, 2011.11
 - 谷口博之, 木村智樹: 呼吸不全を来す難治性呼吸器疾患克服への取り組み, 非侵襲的陽圧換気. *呼吸と循環*, 59 (2): P. 149 - 155, 2011.2
 - 近藤康博, 長谷川隆一, 谷口博之: NPPV 呼吸ケア ARDS における NPPV 療法. *日本在宅医学会雑誌*, 12 (2): P. 130 - 135, 2011.2
 - 谷口博之, 有蘭信一: NPPV 呼吸ケア, 呼吸リハビリテーションにおける NPPV 呼吸ケア NPPV と運動療法. *日本在宅医学会雑誌*, 12 (2): P. 187 - 192, 2011.2
 - 多賀 収, 谷口博之: 第 3 章 医療ガスと関連機器 1 酸素 4 酸素関連医療機器 3, 在宅酸素療法と機器, 医療ガス - 知識と管理, 教育・実践のガイドライン (医療ガス安全教育委員会/編). 真興交易医書出版部, P. 59 - 63, 2011.4
 - 近藤康博, 谷口博之, 長谷川隆一: 気管支喘息の病態, 診断と治療; 最近の進歩. *治療 NPPV 救急医学*, 35 (5): P. 606 - 610, 2011.5
 - 木村智樹, 谷口博之: 救急薬剤プラクティカルガイド III, 疾患別救急薬剤ベストプラクティス, 呼吸器疾患 (3) 気管支喘息発作. *救急医学*, 35 (10): P. 1307 - 1310, 2011.9

2. 学会発表

国際学会

- Yokoyama Y, Taniguchi H, Kondoh Y, Kimura T, Kataoka K, Hasegawa R: Noninvasive positive pressure ventilation in elderly patients with acute respiratory failure due to severe pneumonia. *ERS Annual Congress Amsterdam 2011*, 2011.9, Netherlands, Amsterdam

国内学会

- 渡邊文子, 小川智也, 有蘭信一, 平澤 純, 古川拓郎, 谷口博之: COPD 患者における呼吸リハビリテーションの長期効果と BMI の関連 - 低体重群と非低体重群の比較検討 -. 第 46 回日本理学療法学会大会, 2011.5, 宮崎
- 桑原真梨子, 谷口博之, 木村智樹, 近藤康博, 片岡健介, 小川智也, 渡邊文子, 有蘭信一: COPD assessment test (CAT) の寄与因子の検討. 第 21 回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会, 2011.11, 長野
- 寺町 涼, 谷口博之, 近藤康博, 木村智樹, 片岡健介, 横山 裕, 表 紀仁, 長谷川隆一: 急性呼吸不全に対する first line NPPV の現状. 第 21 回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会, 2011.11, 長野
- 小山昌利, 伊藤さやか, 春田良雄, 長江宏則, 近藤康博, 谷口博之: 在宅 NPPV 療法におけるデータ管理の有用性. 第 21 回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会, 2011.11, 長野

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

- 特許取得
なし
- 実用新案登録
なし
- 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器官外科学講座呼吸器外科教授

研究要旨

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

方法：新たに肺移植レシピエントに名簿に記載された 79 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 23 年 12 月 6 日の時点で 3 施設（岡山大学：15 名，東北大学：13 名，京都大学：51 名）より計 79 名（男性 40 名，女性 39 名，平均年齢 44 歳）の登録が得られた。

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

A. 研究目的

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

(1) 肺移植適応患者は健康関連 QoL が障害されていると考えられる。登録時データに基づいた横断的解析により、健康関連 QoL の障害に寄与している因子を解析する。この解析により、患者の QoL 向上に向けた対策を明らかにすることが可能になる。特に今回は、複数の健康関連 QoL の質問票を用いることにより、それらの機能を寄与因子も含めて比較し、それらの特性を明らかにし、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

<研究のデザインの種類>

前向きコホート研究

<研究期間>

対象者登録期間 承認日より 3 年間

対象者追跡期間 登録から 5 年間

<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。

<介入や追跡の方法>

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

<測定項目、測定時期、測定方法>

患者の 1 年毎に外来受診時に下記を評価する。

患者背景要因として測定するもの

年齢、性別、身長体重、喫煙歴、基礎疾患、既往歴、合併症、治療内容

主たる要因として測定するもの

呼吸機能、動脈血液ガス、採血、6 分間歩行距離
質問票による呼吸困難、健康関連 QoL、精神状態（不安抑うつ）、睡眠の質の評価

質問票の種類は下記をまとめたアンケート冊子を作成した（すべて日本語版）。これらはすべて、海外で開発され、その正当性につき十分な評価されているのみならず、日本語版についても、普及し入手可能である。

- Medical Research Council Dyspnea Scale¹⁾
(呼吸困難の評価)
- SF-36²⁾ (包括的な QoL の評価)
- St. George's Respiratory Questionnaire³⁾
(呼吸器疾患特異的な QoL の評価)
- Severe Respiratory Insufficiency Questionnaire⁴⁾
(呼吸不全用 QoL 評価)
- 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)

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）

＜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。

＜予定される解析方法＞

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

(2) 死亡をアウトカムとした比例ハザードモデルによる予後因子解析を実施する。因子としては、登録時のデータ（年齢，合併症，呼吸機能，血液ガス，6 分間歩行距離，採血データ，呼吸困難，健康関連 QoL，精神状態など）を使用する。

(3) 呼吸機能，動脈血液ガス，質問票による呼吸困難，QoL，不安，睡眠の質に関して，1 年毎の経時データを基に長期的な変化を解析する縦走的解析，を行う。縦走的解析には，混合効果モデル⁸⁾を使用する。

(倫理面への配慮)

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

(1) データの匿名化および連結可能性の有無各患者番号を新たに付し，患者名やカルテ番号など患者個人が特定できるものは記載しない。患者番号と対象患者情報を連結した対応表を作成し，事務局（京都大学大学院医学研究科呼吸管理睡眠制御

学）で別途管理する。

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

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

C. 研究結果

本臨床研究を，国際的な臨床試験登録サイトに登録した（ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00905463）。各実施施設で，医の倫理委員会の承認を得た。

平成 23 年 12 月 6 日の時点で 3 施設（岡山大学：15 名，東北大学：13 名，京都大学：51 名）より計 79 名（男性 40 名，女性 39 名，平均年齢 44 歳）の登録が得られた。

基礎疾患の内訳は COPD（肺気腫）8 名，リンパ脈管筋腫症（LAM）7 名，閉塞性細気管支炎 16 名，間質性肺炎 28 名，肺高血圧症 4 名，気管支拡張症 7 名，多発性肺動静脈瘻 1 名，嚢胞性線維症 1 名，慢性過敏性肺臓炎 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 2 名，アイゼンメンジャー症候群 1 名，エンドハイムチェスター病 1 名であった。

また平成 23 年 12 月 6 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 15 名

(生体肺移植：11 名 脳死肺移植：4 名)

閉塞性細気管支炎	7 名
間質性肺炎	4 名
COPD	2 名
LAM	1 名
気管支拡張症	1 名

移植実施なし 24名

生存 31名, 死亡 8名 (うち移植実施 1名)

D. 結論

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

E. 健康危険情報

特になし

F. 研究発表

1. 論文発表

英文著書

1. Date H, Oto T: Living-donor lobar lung transplantation for pulmonary arterial hypertension. In: Yuan JXJ, Garcia JGN, Hales CA, Rich S, Archer SL, West JB, eds. Textbook of Pulmonary Vascular Disease. New York: Springer, 1601-9, 2011
2. Date H: Living donor lobar lung transplantation. In: Klein AA, Lewis CJ, Madsen JC, eds. Organ Transplantation. A Clinical Guide. New York: Cambridge University Press, 128-32, 2011

英文論文

1. Fujinaga T, Bando T, Nakajima D, Sakamoto J, Chen F, Shoji T, Sakai H, Ishii H, Miwa S, Date H: Living-donor lobar lung transplantation with sparing of bilateral native upper lobes: A novel strategy. J Heart Lung Transplant 30 (3): 351-3, 2011
2. Sonobe M, Bando T, Kusuki S, Fujinaga T, Shoji T, Chen F, Sakai H, Ishii H, Ikeda T, Date H:

Living-donor single-lobe lung transplantation and simultaneous contralateral pneumonectomy in a child. J Heart Lung Transplant 30 (4): 471-4, 2011

3. Shoji T, Bando T, Fujinaga T, Chen F, Yurugi K, Maekawa T, Date H: ABO-incompatible living-donor lobar lung transplantation. J Heart Lung Transplant 30 (4): 479-80, 2011
4. Chen F, Kubo T, Shoji T, Fujinaga T, Bando T, Date H: Comparison of pulmonary function test and computed tomography volumetry in living lung donors. J Heart Lung Transplant 30 (5): 572-5, 2011
5. Chen F, Yoshizawa A, Okubo K, Date H: Tumor extension along chest wall tract after diagnostic intervention in malignant pleural mesothelioma. Interact Cardiovasc Thorac Surg 2011 (Epub ahead of print)
6. Nagai H, Tanaka S, Niimi M, Seo N, Sakai T, Date H, Mishima M, Yasuda H, Yanagihara K: Safety of erlotinib treatment in outpatients with previously treated non-small-cell lung cancer in Japan. Int J Clin Oncol 2011 (Epub ahead of print)
7. Chen F, Yamane M, Inoue M, Shiraishi T, Oto T, Minami M, Yanagisawa J, Fujinaga T, Shoji T, Toyooka S, Okumura M, Miyoshi S, Bando T, Date H: Less maintenance immunosuppression in lung transplantation following hematopoietic stem cell transplantation from the same living donor. Am J Transplant 11 (7): 1509-16, 2011
8. Okamoto T, Chen F, Zhang J, Choi H, Yamada T, Morikawa H, Nakayama E, Bando T, Date H: Comparison of extracellular-type-Kyoto solution and Perfadex as a preservation solution in a pig ex vivo lung perfusion model: impact of potassium level. Transplant Proc 43 (5): 1525-8, 2011
9. Nakajima D, Chen F, Yamada T, Sakamoto J, Osumi A, Fujinaga T, Shoji T, Bando T, Date

H: Hypothermic machine perfusion ameliorates ischemia-reperfusion injury in rat lungs from non-heart-beating donors. *Transplantation*. 92 (8): 858-63, 2011

10. Date H: Update on living-donor lobar lung transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 16 (5): 453-7, 2011.
11. Sakamoto J, Chen F, Yamada T, Nakajima D, Ohsumi A, Kikuchi R, Zhao X, Fujinaga T, Shoji T, Sakai H, Bando T, Date H: Effect of preprocurement ventilation on lungs donated after cardiac death in a canine lung transplantation model. *Transplantation* 92 (8): 864-70, 2011
12. Hmakawa H, Sakai H, Takahashi A, Aoyama A, Zhang J, Chen F, Fujinaga T, Wada H, Date H, Bando T: Dynamic instability of central airways and peripheral airspace in rat lungs perfused with cold preservation solutions. *Eur Surg Res* 47 (3): 159-67, 2011

日本語論文

1. 伊達洋至: 肺移植. 呼吸と循環, 59 (2): 157-64, 2011
2. 伊達洋至: わが国の脳死肺移植の現状. 医学のあゆみ, 237 (5): 405-7, 2011
3. 伊達洋至: LAM の外科的治療. 日本胸部臨床, 70 (10): 1025-30, 2011
4. 伊達洋至: 日本移植学会認定医制度と肺移植. 移植, 46 (4・5): 289-91, 2011
2. 学会発表
 1. 第 51 回日本呼吸器学会学術講演会 (平成 23 年 4 月 22-23 日 東京)
教育講演
「肺移植の現状」 伊達洋至
 2. 第 114 回日本小児科学会学術集会 (平成 23 年 8 月 12-14 日 東京)
国際シンポジウム
Up-to-date of pediatric transplantation-Message

from surgeons

Living-donor lobar lung transplantation for children

Hiroshi Date

G. Reference

1. Brooks SM: Surveillance for respiratory hazards. *ATS News* 1982; 12-6
2. Ware JE, Sherbourne CD: The MOS 36-item short-form health survey (SF-36): I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992; 30: 473-83
3. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, et al: A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation: the St. George's Respiratory Questionnaire. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 1321-7
4. Windisch W, Freidel K, Schucher B, et al: The Severe Respiratory Insufficiency (SRI) Questionnaire: a specific measure of health-related quality of life in patients receiving home mechanical ventilation. *J Clin Epidemiol* 2003; 56: 752-9
5. Vidotto G, Carone M, Jones PW, et al: Mageri Respiratory Failure questionnaire reduced form: a method for improving the questionnaire using the Rasch model. *Disabil Rehabil* 2007; 29: 991-8
6. Zigmond AS, Snaith RP: The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983; 67: 361-70
7. Buysse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH, et al: The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 1989; 28: 193-213
8. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, et al: Longitudinal changes in patient vs. physician-based outcome measures did not significantly correlate in asthma. *J Clin Epidemiol* 2005; 58: 532-9
9. Parekh PI, Blumenthal JA, Babyak MA, et al: Psychiatric disorder and quality of life in patients awaiting lung transplantation. *Chest* 2003; 124: 1682-8
10. Oga T, Tsukino M, Hajiro T, et al: Multi-dimensional analyses of long-term clinical courses of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Allergol Int* 2010; 59: 257-65

[1] 小児肝移植後の呼吸器合併症に対する 非侵襲的換気療法（NIV）の効果に関する研究

[2] 閉塞型睡眠時無呼吸における全身性炎症と気道炎症に関する研究

研究分担者 陳 和 夫

京都大学大学院医学研究科呼吸管理睡眠制御学教授

研究要旨

[1] 小児における肝移植術の術後において、呼吸器合併症は最も頻繁に起こるものの一つであり、その有無や重症度は術後の生存率に大きく影響する。非侵襲的陽圧換気は小児における肝移植術後の呼吸器合併症に対しても有用である可能性が高く、適切な症例に積極的に用いることにより術後の再挿管率を下げることができ、より安全に児を管理できる可能性がある。

[2] 閉塞型睡眠時無呼吸（OSA）における全身性炎症と気道炎症について検討した。OSA において全身性炎症と気道炎症は、肥満や OSA の重症度が関連しているが、サイトカインの種類により異なるメカニズムで誘導されている可能性が示唆された。

A. 研究目的

[1] 非侵襲的換気療法（noninvasive ventilation: NIV）は小児・成人患者を含めた色々な呼吸不全を来たす場面にて有効であるとの報告がされているが、小児の腹部術後の呼吸器合併症における NIV の有効性を多数の症例で検討した報告は未だないので検討を加えた。

[2] OSA において全身性炎症と気道炎症の存在とその臨床的意義が報告されているが、両者のメカニズムの違いや相互関係については十分検討されていないので検討を加えた。

B. 研究方法

[1] 当院の 12 歳以下の症例で術後抜管時に呼吸器合併症発症のリスクの高い症例を抽出し、NIV 積極使用介入前（2001-2004）および介入後（2006-2009）に施行された呼吸管理法と両群の予後を

比較・検討した。

[2] OSA を疑われ当院で終夜ポリグラフ検査を実施した患者 38 名から採取した血清と誘発痰中のバイオマーカー（leptin, IL-6, IL-8, TNF- α ）を測定し、肥満や睡眠障害の指標、誘発痰中の細胞数などとの関係を回帰分析で検討した。

（倫理面への配慮）

いずれも京都大学医の倫理委員会の承認後に研究を開始した。

C. 研究結果

[1] 介入前 161 例/後 64 例をスクリーニングし 54/29 例を呼吸器合併症のリスクが高い群として抽出した。術後抜管より 1 週間以内に NIV を用いた症例は（16/54（29.6%）vs. 22/29（75.9%）， $p < 0.01$ ）であり NIV の積極使用を奨励した 2005 年の介入後において有意に増加しており、抜管 1 週間以内で呼吸器合併症で再挿管を要した症例は（11/54

(22.5%) vs. 1/29 (3.7%) $p < 0.05$) であり、介入後には再挿管率は著明に減少していた。

[2] 研究に参加した患者 38 名のうち 28 名で誘発痰の採取に成功した。血清 leptin, IL-6, TNF- α は肥満の指標や CT で測定した脂肪面積だけでなく睡眠関連指標とも有意に関連していたが、血清 IL-8 は腹囲や内臓脂肪面積とのみ有意に関連していた。一方、誘発痰 IL-8, TNF- α は睡眠関連指標と有意に関連していたが、誘発痰中のバイオマーカー濃度と肥満にはほとんど有意な関係を認めなかった。血清と誘発痰中の同一バイオマーカー間にはいずれも有意な相関を認めなかった。

D. 考察

[1] NIV を積極的に肝移植術後の児に使用する前後において術後の再挿管の率が有意に減少していた。両群の患者の重症度・呼吸器合併症に対する治療法がスクリーニング期間において大きく変わっていないことを考えると、NIV が再挿管率の減少に大きく寄与した可能性は高いと考える。

[2] 血清と誘発痰中のバイオマーカーそれぞれの有意な関連因子の違いは、OSA における全身性炎症と気道炎症のメカニズムが同一ではないことを示唆している。サイトカインの種類により異なるが、全身性炎症は肥満と OSA の重症度の両方が、気道炎症は OSA の重症度が主に関連していると考えられる。

E. 結論

[1] NIV は小児における肝移植術後の呼吸器合併症に対しても有用である可能性が高く、適切な症例に積極的に用いることにより術後の再挿管率を下げることができ、より安全に児を管理できるかもしれない。

[2] OSA において全身性炎症と気道炎症は、肥満や OSA の重症度が関連しているが、サイトカインの種類により異なるメカニズムで誘導されている可能性がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Aihara K, Oga T, Harada Y, Chihara Y, Handa T, Tanizawa K, Watanabe K, Hitomi T, Tsuboi T, Mishima M, Chin K: Analysis of anatomical and functional determinants of obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2011 in press
2. Tsuboi T, Oga T, Machida K, Sumi K, Oguri S, Sato A, Kurasawa T, Ohi M, Mishima M, Chin K: PaCO₂ six months after the initiation of long-term noninvasive ventilation in patients with COPD. *Intern Med*. 2011; 50 (6): 563-70
3. Aihara K, Oga T, Harada Y, Chihara Y, Handa T, Tanizawa K, Watanabe K, Tsuboi T, Hitomi T, Mishima M, Chin K: Comparison of biomarkers of subclinical lung injury in obstructive sleep apnea. *Respir Med*. 2011; 105 (6): 939-45
4. Hamada S, Chin K, Hitomi T, Oga T, Handa T, Tsuboi T, Niimi A, Mishima M: Impact of nasal continuous positive airway pressure for congenital adrenal hyperplasia with obstructive sleep apnea and bruxism. *Sleep Breath*. 2011 in press
5. Harada Y, Oga T, Chin K, Takegami M, Takahashi K, Sumi K, Nakamura T, Nakayama-Ashida Y, Minami I, Horita S, Oka Y, Wakamura T, Fukuhara S, Mishima M, Kadotani H: Effects of the presence of hypertension on the relationship between obstructive sleep apnoea and sleepiness. *J Sleep Res*. 2011; 20 (4): 538-43
6. Chihara Y, Egawa H, Tsuboi T, Oga T, Handa T, Yamamoto K, Mishima M, Tanaka K, Uemoto S, Chin K: Immediate noninvasive ventilation may improve mortality in patients with hepatopulmonary syndrome after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2011; 17 (2): 144

- 8

7. 陳 和夫：睡眠時無呼吸症候群と生活習慣病. 呼吸器疾患と全身の関わり. 日本内科学会雑誌, 2011;100:2509-2516
8. 陳 和夫：睡眠関連低換気/低酸素血症候群および身体疾患による睡眠関連低換気/低酸素血症の病態生理と診断. 総合臨床, 2011;60:1659-1664
9. 大井元晴, 陳 和夫：肥満症とその合併症, 肥満症と睡眠障害. 日本内科学会雑誌, 2011;100:966-974
10. 上田和幸, 陳 和夫, 田中美智男：睡眠呼吸障害の臨床症状, 検査および診断, 簡易モニターと終夜睡眠ポリソムノグラフィ, 経皮 PCO₂ モニター, 反復睡眠潜時検査. Medicina, 2011;48:970-974
11. 谷澤公伸, 陳 和夫：睡眠呼吸障害の病態生理, 間欠的低酸素. Medicina, 2011;48:956-959
12. 陳 和夫：補助換気療法の実際【COPD-ガイドラインに沿った治療と最近の話題】. 総合臨床, 2011;60:593-597
13. 陳 和夫, 渡辺 創, 半田知宏：小児周術期に対する NPPV. 日本在宅医学会雑誌, 2011;12:171-177
14. 陳 和夫, 大井元晴：睡眠時無呼吸症候群(解説/特集)【メタボリックシンドロームⅡ(前篇)メタボリックシンドロームの臨床】. 最新医学, 2011;66(3月増刊):720-731
15. 陳 和夫：病気の予防とセルフケア 病気を防ぐ生活習慣【呼吸器の病気のすべて】. 陳和夫 からだの科学. 2011;268:137-141
16. 陳 和夫：メタボリックシンドロームに起因もしくは関連する病態とその管理 睡眠障害【メタボリックシンドローム(第2版)基礎・

臨床の最新知見】. 日本臨床, 2011;69 卷(増刊1):432-437.

2. 学会発表

国際学会

1. Chin K: Respiratory care (Oxygen, CPAP, NPPV and ASV) for SDB in Japan under the health insurance system. Invited Lecture. The 8th Annual Meeting of Korea Sleep Research Society (2011.7.9. Seoul)
2. Chin K: Metabolic syndrome, Hypertension, Diabetes mellitus and Sleep apnea in Japan. Plenary Symposium 4: The Burden of Sleep-Disordered Breathing Across the Globe. Worldslepp2011. (2011.10.17. Kyoto)

国内学会

1. 陳 和夫：睡眠時無呼吸の現状と関連病態. 教育講演 5-L-10. 第 28 回日本医学会総会, 東京(震災のため CD 発表)
2. 陳 和夫：睡眠時無呼吸と循環器疾患. 教育講演 EL-8. 第 59 回日本心臓病学会学術集会 (2011.9.23. 神戸)
3. 陳 和夫：睡眠時無呼吸症候群と生活習慣病. シンポジウム 2. 呼吸器疾患と全身の関わり. 第 108 回日本内科学会講演会 (2011.11.13. 横浜)

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

舌筋と舌下神経核の活動におけるオレキシンの役割に関する研究

研究分担者 裏出良博

(財)大阪バイオサイエンス研究所・研究部長

研究要旨

睡眠時無呼吸症候群は、数%以上の罹患率を示す頻度の高い疾患である。その病態を調べるための動物モデルが必要である。オレキシン欠損マウスはレム睡眠中に無呼吸発作を起こす。しかし、オレキシンの呼吸制御における役割は解明されていない。そこで、舌筋と舌下神経核の活動調整におけるオレキシンの役割を調べた。オレキシン A を舌下神経核に投与すると定常時と呼吸反応性のいずれの舌筋電位も用量依存的に増加した。一方、オレキシン-1 受容体拮抗薬（SB 334867）の投与は、呼吸反応性の舌筋電位を抑制し、オレキシン-2 受容体拮抗薬（TCS OX229）は、舌筋の定常電位と呼吸反応性電位を共に抑制した。また、オレキシン-2-サポリンを用いて外側視床下部のオレキシン受容体発現神経を両側性に破壊すると、舌筋の呼吸反応性の筋電位と舌下神経核の神経活動が顕著に障害された。オレキシンやオレキシン受容体拮抗薬の薬理的な局所投与、あるいは外側視床下部のオレキシン神経の障害のいずれも、各対照群と比べて呼吸数を変化させなかった。以上の結果は、オレキシン A が延髄の舌下神経核において、オレキシン-1 と-2 受容体を介して、舌筋と舌下神経核を活性化することを示している。

A. 研究目的

現代社会では、日本人の5人に1人は睡眠障害を抱え、9人に1人が睡眠薬を服用していると言われ、不眠症などの睡眠障害が大きな社会問題になっている。2003年に起きた新幹線運転士の居眠り運転は睡眠障害のひとつである睡眠時無呼吸症候群が原因であった。また、トラック運転手で超過勤務の多い人ほど睡眠障害があるとの調査結果があり、睡眠に関する問題が原因とみられる産業事故の調査・対策ならびに睡眠障害に対する研究が急務となっている。

睡眠時無呼吸症候群（睡眠呼吸障害）は、睡眠中に無呼吸あるいは低呼吸（呼吸の減弱）が起こる疾患であり、数%以上の罹患率を示す頻度の高い睡眠障害である。この疾患の病態を分子、細胞

レベルで調べるためには適切な動物モデルが必要である。現在、一般的に用いられている睡眠時無呼吸症候群（睡眠呼吸障害）の動物モデルは、マウス・ラットなどの齧歯類を対象に、一定の間隔でケージ内に間欠的に低酸素を導入する間欠的低酸素モデルである。このモデルは簡便かつ長期的に低酸素状態を起こせるが、睡眠・覚醒状態に関係なく低酸素ガスに曝露するため、睡眠時にのみ低酸素状態になる睡眠時無呼吸症候群とは大きく状況が異なる。しかも、睡眠時無呼吸症候群において覚醒の引き金になるのは低酸素より高二酸化炭素であると考えられるが、従来のモデルでは高二酸化炭素ガスに曝露しておらず、二酸化炭素の睡眠障害への影響は調べられていない。従って、ヒトの睡眠時無呼吸症候群により近いモデルの開発が求められている。

我々は、マウスの脳波・筋電図を測定しながら全自動で継続的に睡眠・覚醒を解析し、睡眠時に特異的に低酸素と高二酸化炭素をゲージ内に導入する実験系を開発した（特開 2006-014729）。一昨年度までに、この睡眠時無呼吸症候群の病態に近いモデル実験系を用いて、睡眠時の呼吸障害はマウスにおいても、ヒトと同様に高血圧及び高血糖を来すことを報告した。また、LC-MS/MS法を用いて PGD₂ 代謝物である Tetranor-PGDM を測定したところ、睡眠呼吸障害再現後では尿中 Tetranor-PGDM 量が減少していた。このモデルは睡眠呼吸障害における二次性の高血圧及び糖尿病の発症メカニズムの解明に有効である。

一方、オレキシン欠損マウスはレム睡眠中に無呼吸発作を起こす。しかし、オレキシンの呼吸制御における役割は解明されていない。そこで、オレキシンの舌筋と舌下神経核の活動調節における役割を調べた。昨年度、オレキシン A を舌下神経核に投与すると舌筋の活動が増加し、この効果がオレキシン A 受容体拮抗剤の前処理により減衰することを見出した。また、外側視床下部もしくは舌下神経核のオレキシン受容体発現神経の損傷が、舌下神経核と舌筋の活動を顕著に減少させることも見出した。これらの結果は、オレキシン A が舌下神経核において舌筋の活動を促進する可能性を示している。そこで、本年度は、これらの実験を継続した。

B. 研究方法

(1) 動物

11週齢の雄の Sprague-Dawley ラット（体重 250-350 g）を使用した。ラットは、温度 22.0 ± 0.5 °C、12 時間の明暗周期で飼育し、放射線滅菌飼料と水を自由に摂取させた。また、本研究で行う動物実験については、研究機関等における動物実験等の実施に関する基本方針（H18.6.1）に従い、当研究所の実験動物委員会の審査を受け、承認を得ている。

(2) 舌筋と舌下神経核の活動測定

ウレタン（1 g/kg）の腹腔内投与による麻酔を行なった後、ラットの気管切開を行った。大腿動脈と頸静脈それぞれに血圧測定と静脈内注入用の挿管を行った。実験期間中のラットの体液を安定させるために 0.1 ml/h の流速で生理食塩水を静脈内に点滴した。深部体温は直腸プローブを用いてモニターし、加熱パットを用いて、体温を 37 ± 1.0 °C に維持した。両側の迷走神経は切断した。

ラットを仰向けにし、顎下を切開して舌筋の腹側を露出させた。2つの絶縁したステンレススチールワイヤーを偏側性に舌筋に埋め込み、縫合固定した。手術中の電極の設置を確認するために、舌筋と舌下神経核のシグナルをモニターした。呼吸関連シグナルも同時に測定した。舌下神経の内側の切断後、舌筋の活性は顕著に減少し、ほとんど消失した。したがって、得られた信号は電極を設置した舌筋からの記録信号であると考えられる。

(3) 薬物投与

ラットを脳定位固定装置に固定し、ステンレススチールチューブ（外径 0.2 mm）を偏側に挿入した。偏側の舌下神経を剥離し、双極のプラチナ・イリジウム電極を用いて神経活動を記録した。舌下神経核に生理食塩水を局所投与し、舌筋と舌下神経の活動を最低 1 時間記録した後、オレキシン A を含む生理食塩水を 0.2 ml 投与した。記録終了後、投与部位の確認のためにポンタミンスカイブルー色素（2%、0.2 μ l）を投与した。オレキシン 1 受容体拮抗薬（SB334867、10 mM DMSO 溶液）およびオレキシン 2 受容体拮抗薬（TCS OX2 29、10 mM DMSO 溶液）を同様に舌下神経核に投与した。

(4) オレキシン・サポリンによるオレキシン受容体発現神経の損傷

含水クロラル（420 mg/kg）の麻酔下にラットを脳定位固定装置に固定し、微小ガラスピペットを用いて、神経毒であるオレキシン・サポリン（0.43 mg/ml）を外側視床下部あるいは舌下神経