

制した。

舌下神経核の運動神経の patch-clamp 記録の結果、アデノシンおよびアデノシン A1 受容体作動薬が膜電位を抑制することが明らかになった。現在、非拘束条件下での舌筋活動記録を継続している。

これらの結果は、オレキシンが舌下神経核において、オレキシン-1 あるいはオレキシン-2 受容体を介して、呼吸反応性の舌筋電位を増加させることを示している。

## 考案

我々の結果から、オレキシン A の舌下神経核への微量注入が舌筋電位を促進することが示された。この実験結果は、除脳ネコの舌下神経運動核にオレキシン A を微量注入すると舌筋が活性化される報告と一致する。

一方、無拘束下にラットの脳室にオレキシン A を注入すると自発運動が増加することが報告されている。そして、除脳ラットの LC へオレキシン A を微量注入すると、同側あるいは両側後肢の筋緊張が促進される。また、除脳ネコの三叉神経運動核にオレキシン A とオレキシン B を微量注入すると、同側の咬筋緊張が著しく増加する。これらの報告も、オレキシンが筋緊張を調整できることを間接的に示している。

本年度の結果は、オレキシンが舌下神経核においてオレキシン-1 あるいはオレキシン-2 受容体を介して、舌筋の活動を促進することにより、呼吸制御において重要な役割を果たすことを示した。今後、オレキシンの呼吸制御における役割をさらに詳細に解析する必要がある。

## 結論

本研究では、オレキシン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明らかにした。さらに、アデノシン A1 受容体の刺激が舌下神経核の活動を抑制することを証明した。これら

の結果はオレキシンの呼吸制御における役割の重要性を示し、睡眠呼吸障害の研究の発展に大きく貢献する。

## 参考文献

1. Nambu T, Sakurai T, Mizukami K, Hosoya Y, Yanagisawa M, Goto K: Distribution of orexin neurons in the adult rat brain. *Brain Res* 1999 ; 827 (1-2) : 243-60
2. Willie JT, Chemelli RM, Sinton CM, Yanagisawa M: To eat or to sleep? Orexin in the regulation of feeding and wakefulness. *Annu Rev Neurosci* 2001 ; 24 : 429-58
3. Sakurai T: The neural circuit of orexin (hypocretin): maintaining sleep and wakefulness. *Nat Rev Neurosci* 2007 ; 8 (3) : 171-81
4. Saper CB, Scammell TE, Lu J: Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature* 2005; 437 (7063): 1257-63
5. Harris GC, Aston-Jones G: Arousal and reward: a dichotomy in orexin function. *Trends Neurosci* 2006; 29 (10) : 571-7
6. Williams RH, Jensen LT, Verkhatsky A, Fugger L, Burdakov D: Control of hypothalamic orexin neurons by acid and CO<sub>2</sub>. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104 (25) : 10685-90
7. Nixon JP, Smale L: A comparative analysis of the distribution of immunoreactive orexin A and B in the brains of nocturnal and diurnal rodents. *Behav Brain Funct* 2007 ; 3 : 28
8. Fung SJ, Yamuy J, Sampogna S, Morales FR, Chase MH: Hypocretin (orexin) input to trigeminal and hypoglossal motoneurons in the cat: a double-labeling immunohistochemical study. *Brain Res* 2001; 903 (1-2): 257-62
9. Dutschmann M, Kron M, Morschel M, Gestreau C: Activation of Orexin B receptors in the pontine Kolliker-Fuse nucleus modulates pre-inspiratory hypoglossal motor activity in rat. *Respir Physiol Neurobiol* 2007; 159 (2) : 232-5
10. Peever JH, Lai YY, Siegel JM: Excitatory effects of hypocretin-1 (orexin-A) in the trigeminal motor nucleus are reversed by NMDA antagonism. *J Neurophysiol* 2003 ; 89 (5) : 2591-600
11. Remmers JE, deGroot WJ, Sauerland EK, Anch AM: Pathogenesis of upper airway occlusion during sleep. *J*

*Appl Physiol* 1978 ; 44 (6) : 931 - 8

12. Volgin DV, Saghir M, Kubin L: Developmental changes in the orexin 2 receptor mRNA in hypoglossal motoneurons. *Neuroreport* 2002 ; 13 (4) : 433 - 6
13. Gerashchenko D, Kohls MD, Greco M, et al: Hypocretin-2-saporin lesions of the lateral hypothalamus produce narcoleptic-like sleep behavior in the rat. *J Neurosci* 2001 ; 21 (18) : 7273 - 83

# 閉塞型睡眠時無呼吸症候群 (OSAS) における心血管イベントの発症機序の 解明：間歇的低酸素曝露による臍帯静脈血管内皮細胞 (HUVEC) からの von Willebrand factor の放出

兎山 紀子<sup>1</sup>, 吉川 雅則<sup>1</sup>, 山内 基雄<sup>1</sup>, 藤田 幸男<sup>1</sup>, 山本 佳史<sup>1</sup>  
友田 恒一<sup>1</sup>, 松本 雅則<sup>2</sup>, 藤村 吉博<sup>2</sup>, 木村 弘<sup>1</sup>  
奈良県立医科大学内科学第二講座<sup>1</sup>, 同附属病院 輸血部<sup>2</sup>

## はじめに

OSAS 患者で心血管イベントが高率に合併することは疫学的に明らかにされているが<sup>1)</sup>, その機序については間歇的低酸素曝露 (intermittent hypoxia: IH) による全身性炎症など様々な病態の関与が考えられている。止血・凝固因子の亢進に関しても多数報告されてきた<sup>2)</sup>。われわれは止血因子であり, かつ冠動脈疾患発症の予測因子でもある von Willebrand factor (VWF) の動態が OSAS における重症度と関連することを報告した<sup>3)</sup>。VWF は血小板の粘着・凝集において重要な役割を持つ止血因子である。また, デスモプレッシンや持続的低酸素刺激で血管内皮細胞から放出される血管内皮障害のマーカーでもある。しかしながら OSAS の主病態である IH が血管内皮細胞からの VWF の放出を促進するかどうかについては明らかにされていない。われわれはヒト臍帯静脈血管内皮細胞 (HUVEC) を normoxia 下と IH 下に培養し, 培養上清中の VWF ならびに炎症性メディエーターを測定した。

## 方法

アジア人由来の HUVEC を 6well のマルチプレートに 1cm 平方あたり 10,000 個となるように播種し, コンフルエントになってから IH (1 サイクル 1% O<sub>2</sub>: 5 分, 21% O<sub>2</sub>: 10 分) 下と normoxia (21% O<sub>2</sub>) 下でそれぞれ 12 時間培養し, 前後の培養上清を採取した (図 1)。VWF, P-Selectin,

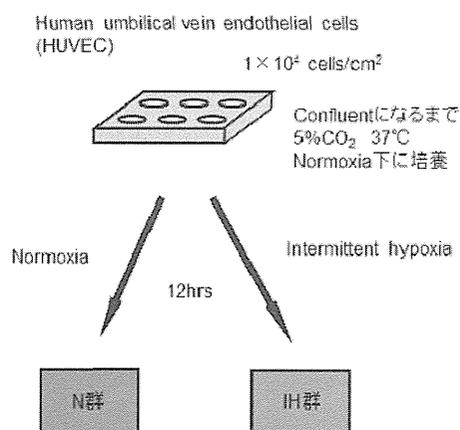


図 1. 方法

ICAM-1, IL-6 を ELISA 法で測定し, 培養前後の増加率を normoxia 群 (N 群) と IH 群で比較検討した。

## 結果

VWF 抗原量の増加率は N 群で  $2.2 \pm 0.1$  倍, IH 群で  $2.7 \pm 0.2$  倍であり, IH 群の増加率が有意に高値であった (図 2)。P-selectin, ICAM-1 については増加率に有意差を認めなかった。IL-6 は N 群  $78.8 \pm 5.2$  pg/ml, IH 群  $122.1 \pm 6.5$  pg/ml であり IH 群で有意な上昇を認めた (図 3)。

## 考察

持続的低酸素曝露 (sustained hypoxia: SH) による HUVEC からの VWF 放出の増加は報告されていたが, 今回の研究では IH 曝露でも VWF 放出の増加が確認された。我々は OSAS 患者の血

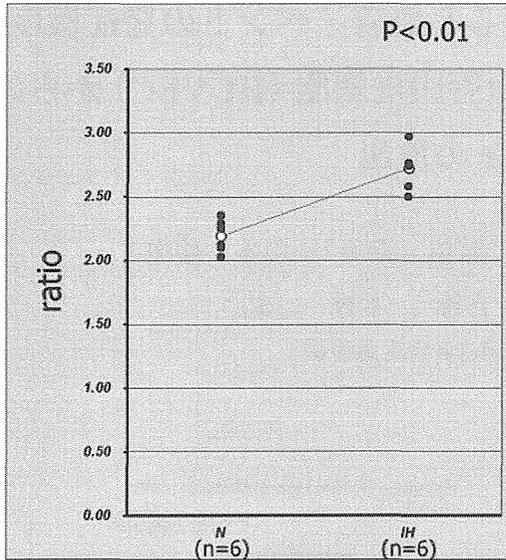


図 2. VWF 増加率の比較

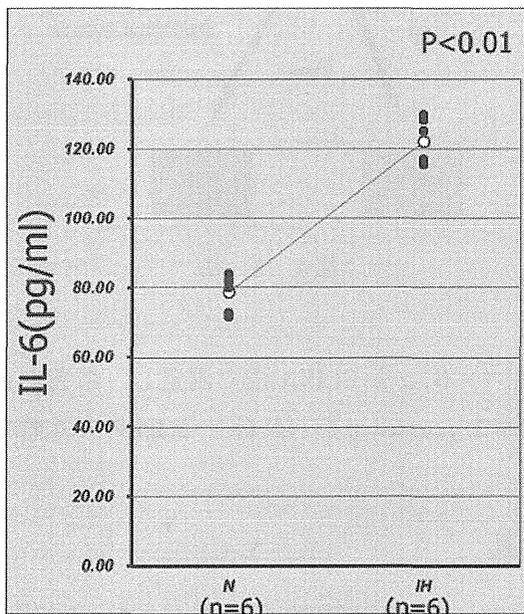


図 3. IL-6 の比較

中 VWF 抗原量測定およびマルチマー解析を行い、重症の OSAS では早朝の高分子量 VWF マルチマーの減少を認めた<sup>3)</sup>。今回の結果は重症 OSAS における早朝の高分子量 VWF マルチマーの減少は、pre-clinical な血小板血栓形成により消費性減少を来したという我々の考察を支持する結果と考えられる。

接着分子である P-selectin や ICAM-1 は培養上清中では有意差を認めなかったが、細胞表面での

発現が増加している可能性は否定できないと考えられる。一方、血中 IL-6 の増加については OSAS において相反する結果が報告されているが、今回の結果では IH 曝露による HUVEC からの IL-6 の産生亢進が確認された。これは IH 曝露が NF- $\kappa$ B の活性化を介して TNF- $\alpha$ 、IL-6、CRP などの冠動脈疾患の risk factor を増加させることを示唆している。

## 結 語

IH 曝露においても SH 曝露と同様に HUVEC から放出される VWF、IL-6 の増加を認めた。これらは OSAS 患者における心血管イベントの発症機序の一つと考えられた。

## 参考文献

1. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, et al: Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnea-hypopnea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005 ; 365 : 1046 - 1053
2. Thompson SG, Kienast J, Pyke SD, et al: Hemostatic factors and risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. European concerted action on thrombosis and disabilities angina pectoris study group. *N Engl J Med* 1995 ; 332 : 635 - 641
3. Koyama N, Matsumoto M, Kimura H, et al: Reduced larger von Willebrand factor multimers at dawn in OSA plasmas reflect severity of apnoeic episodes. *Eur Respir J* 2012 ; 40 : 657 - 64
4. Pinsky DJ, Naka Y, Liao H, et al: Hypoxia-induced exocytosis of endothelial cell Weibel-Palade bodies. A mechanism for rapid neutrophil recruitment after cardiac preservation. *J Clin Invest* 1996 ; 97 : 493 - 500
5. McNicholas WT, Bonsignore MR and the Management Committee of EU COST ACTION B26: Sleep apnoea as independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanisms and research priorities. *Eur Respir J* 2007 ; 29 : 156 - 178
6. Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT: Selective activation of inflammatory path ways by intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome. *Circulation* 2005 ; 112 : 2660 - 2667

# 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) の効果の検討

陳 和夫<sup>1</sup>, 村瀬 公彦<sup>2</sup>, 荻原 雄一<sup>2</sup>, 吉村 力<sup>1</sup>  
 瀬川 一<sup>3</sup>, 福田 和彦<sup>3</sup>, 上本 伸二<sup>4</sup>, 三嶋 理晃<sup>2</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>, 同呼吸器内科学<sup>2</sup>  
 京都大学医学部附属病院集中治療部<sup>3</sup>, 京都大学大学院医学研究科肝胆膵・移植外科学<sup>4</sup>

## はじめに

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<sup>1)</sup>。

非侵襲的換気療法 (NIV) は小児・成人患者を含めた様々な呼吸不全を来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<sup>2,3)</sup>。

## 対象と方法

我々は 1990 年より小児に対する肝移植術を開始し、1999 年に肝移植の術後の呼吸器合併症に初めて NIV を導入した。その後 15 症例において

NIV で呼吸状態を安定させることができ NIV の有効性が示唆される結果となった<sup>4)</sup>。

NIV のこれらの児への効果を検討するために、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 2001 年から 2009 年の症例において抽出し、集中治療室に滞在中に NIV を用いた症例と用いていない症例において、再挿管率・ICU 在室日数・死亡率等を含めた予後を比較・検討した。

## 結果

小児肝移植後 251 症例 (249 患者) のうち 94 症例 (92 患者) を術後抜管時の状態から再挿管のリスクが高かった症例として抽出した。(図 1) 47 症例で ICU 在室中に NIV が用いられていた。

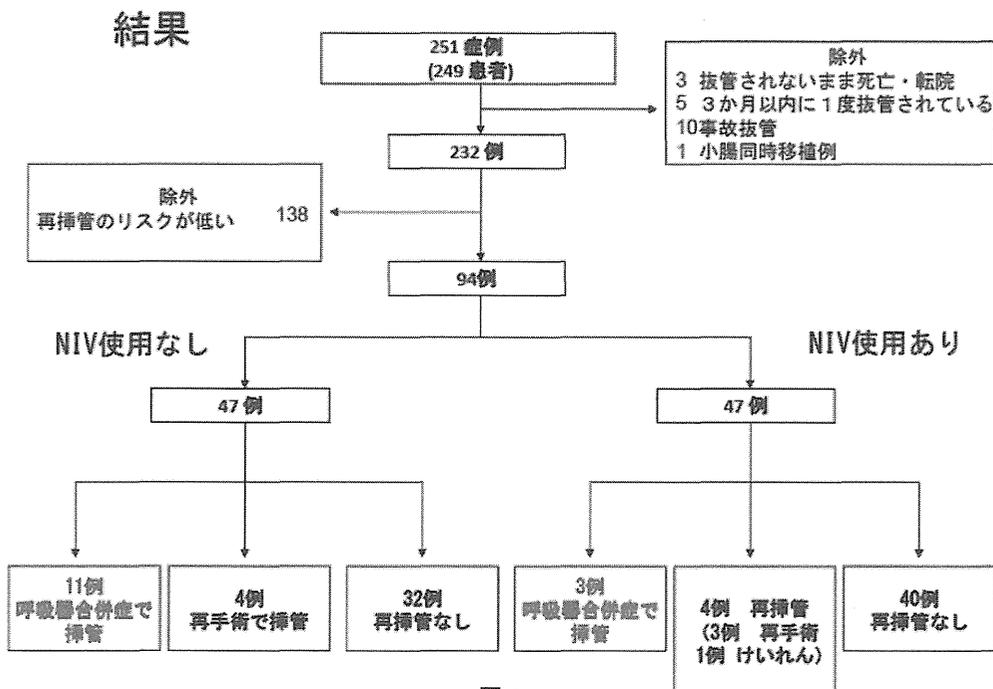


図 1.

NIV を用いていた症例群で再挿管率は有意に低かった。(3/47 (6.4%) vs 11/47 (23.4%),  $p = 0.02$ ) (図1・表1) NIV を用いるに至った原因の最も多かったものとしては、抜管後の無気肺の悪化であった。また、NIV 使用 43 症例については、抜管後 72 時間以内に NIV が導入されていた。(表2) NIV を用いることで抜管後に発生する無気肺の発生・悪化を防止し呼吸状態を安定させることが可能であった。NIV の使用頻度は経年的に増加していたが(図2)、検討期間において術式や投薬等の他の治療内容の大きな変化は見られなかった。

### 考察

NIV を肝移植術後に使用した症例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。NIV を抜管直後より再挿管の予防のために成人患者に用いて有用であったといくつかの研究で報告されている。また、無気肺は腹部術後に頻繁によく見受けられる合併症であるが、これに対しても NIV が有用であるとも報告されている<sup>5)</sup>。しかし、上記のどの報告も成人患者を対象としたものであり、小児患者を対象とした研究についてはわずかに報告されているものである<sup>6,7)</sup>。しかも、これらは内科疾患を有する小児に対するものであり、本研究のように侵襲の高い腹部術後での NIV の効果を検討した研究は臨床上有用であると考えられる。

表 1. 再挿管率・死亡率

	NIV 使用なし (n = 47)	NIV 使用あり (n = 47)	P
ICU 在室中の再挿管 (呼吸器合併症), n (%)	11 (23.4)	3 (6.4)	0.02
ICU 在室中の再挿管 (全ての理由), n (%)	15 (31.9)	7 (14.9)	0.05
院内死亡数, n (%)	5 (10.6)	5 (10.6)	1.00
在院日数	80.7 ± 10.3	75.8 ± 10.3	0.74

表 2. NIV の使用理由・初期設定

		NIV use (n = 47)
NIV を用いた理由, n (%)	無気肺悪化	21 (44.7%)
	呼吸筋疲労	19 (40.4%)
	高二酸化炭素血症	5 (10.6%)
	肺水腫	2 (4.3%)
抜管から NIV 使用までの時間 (h)		2 (0-44)
72 時間以内での NIV 使用率 (%)		43 (91.5%)
NIV 使用期間 (d)		9 (2-17)
NIV 初期設定		
	IPAP (cmH20)	7.6 ± 1.7
	EPAP (cmH20)	3.9 ± 1.0
	呼吸回数 (/m)	25.2 ± 7.0
	S-T mode/T mode (n)	27/20

## NIV使用・再挿管率の変遷

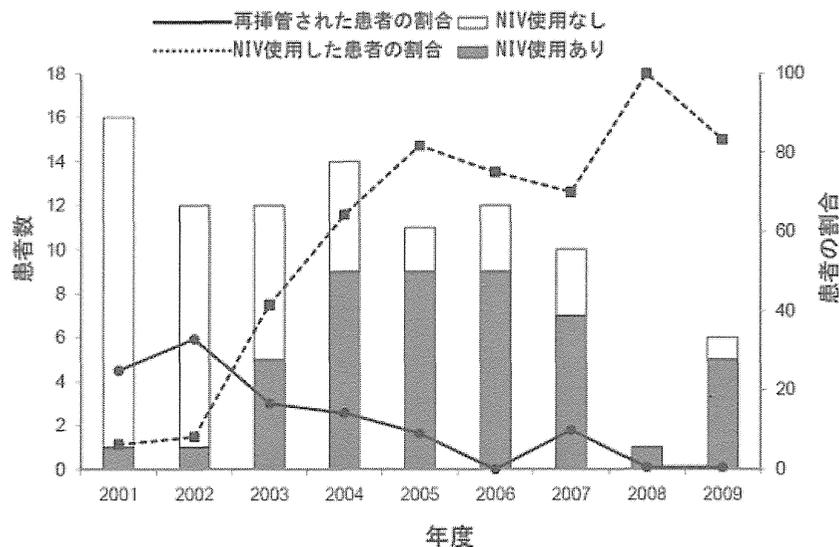


図 2.

### 結 論

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。

### 参考文献

- Hasegawa S, Mori K, Inomata Y, et al: Factors associated with postoperative respiratory complications in pediatric liver transplantation from living-related donors. *Transplantation* 1996 ; 62 : 943-947
- Caples SM, Gay PC: Noninvasive positive pressure ventilation in the intensive care unit: A concise review. *Crit Care Med* 2005 ; 33 : 2651-2658
- Antonelli M, Conti G, Bufi M, et al: Noninvasive ventilation for treatment of acute respiratory failure in patients undergoing solid organ transplantation: A randomized trial. *JAMA* 2000 ; 283 : 235-241
- Chin K, Uemoto S, Takahashi K, et al: Noninvasive ventilation for pediatric patients including those under 1-year-old undergoing liver transplantation. *Liver Transpl* 2005 ; 11 : 188-195
- Squadron V, Cocha M, Cerutti E, et al: Continuous positive airway pressure for treatment of postoperative hypoxemia: A randomized controlled trial. 2005 ; 293 : 589-595
- Yanez LJ, Yunge M, Emilfork M, et al: A prospective, randomized, controlled trial of noninvasive ventilation in pediatric acute respiratory failure. *Pediatr Crit Care Med* 2008 ; 9 : 484-489
- Mayordomo-Colunga J, Medina A, Rey C, et al: Noninvasive ventilation after extubation in paediatric patients: A preliminary study. *BMC Pediatr* 2010 ; 10 : 29

# Flex タイプと従来の Auto-CPAP のアドヒランスに関する検討

陳 和夫<sup>1</sup>, 荊原 雄一<sup>2</sup>, 坪井 知正<sup>3</sup>, 人見 健文<sup>1</sup>, 東 正徳<sup>2</sup>  
 村瀬 公彦<sup>2</sup>, 外山 善朗<sup>2</sup>, 原田 有香<sup>2</sup>, 相原 顕作<sup>2</sup>, 谷澤 公伸<sup>2</sup>  
 半田 知宏<sup>4</sup>, 吉村 力<sup>1</sup>, 小賀 徹<sup>1</sup>, 三嶋 理晃<sup>2</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>, 同呼吸器内科学<sup>2</sup>,  
 国立病院機構南京都病院<sup>3</sup>, 京都大学大学院医学部付属病院リハビリテーション科<sup>4</sup>

## はじめに

持続気道陽圧(continuous positive airway pressure: CPAP)療法は, 中等重症閉塞型睡眠時無呼吸に対する標準的治療法であり, その効果は予後延長などに関して確立している<sup>1)</sup>, アドヒランスの良否が重要である。現在, 主に本邦で使用されている CPAP 機器は気道開放圧が自動的に変化する Auto-CPAP (APAP) と呼ばれる機種であるが, APAP に吸気と呼気に特殊な気流型を示す 2 種類の Flex 機構を有した機種 (図 1) の有効性については明らかでない。

## 対象と方法

新規に中等重症閉塞型睡眠時無呼吸と診断された 93 名を, 無作為に APAP (n = 31), APAP + C-Flex (n = 31), APAP + A-Flex (n = 31) に割り当て, CPAP 療法開始 3 か月後のアドヒランスおよび Epworth Sleepiness Scale (ESS), Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), Calgary Sleep Apnea Quality of Life Index (SAQLI) を比較した。また CPAP 療法開始 3 か月後, APAP + C-Flex 群は APAP + A-Flex, APAP + A-Flex 群は APAP + C-Flex, APAP 群は APAP + A-Flex に変更しさらに 3 か月後のアドヒランスなどを比較した (図 2)。

## 結果

3 群間の患者背景や睡眠時ポリソムノグラフィの結果に差は認めなかった (表 1・2)。CPAP 療法開始 3 か月後のアドヒランスは APAP

+ C-Flex 群が有意に良好であった (APAP + C-Flex:  $5.19 \pm 1.84$  h/night vs. APAP:  $3.96 \pm 1.66$  h/night vs. APAP + A-Flex:  $4.27 \pm 2.12$  h/night,  $p = 0.04$ ) (図 3)。また APAP + C-Flex 群で ESS・PSQI・SAQRI で改善を認めた (表 3)。CPAP 療法開始 3 か月後の機種変更はアドヒランス・ESS・PSQI・SAQRI に有意な変化を与えなかったが, 最初の CPAP 療法 3 か月においてアドヒランスの低かった患者群で

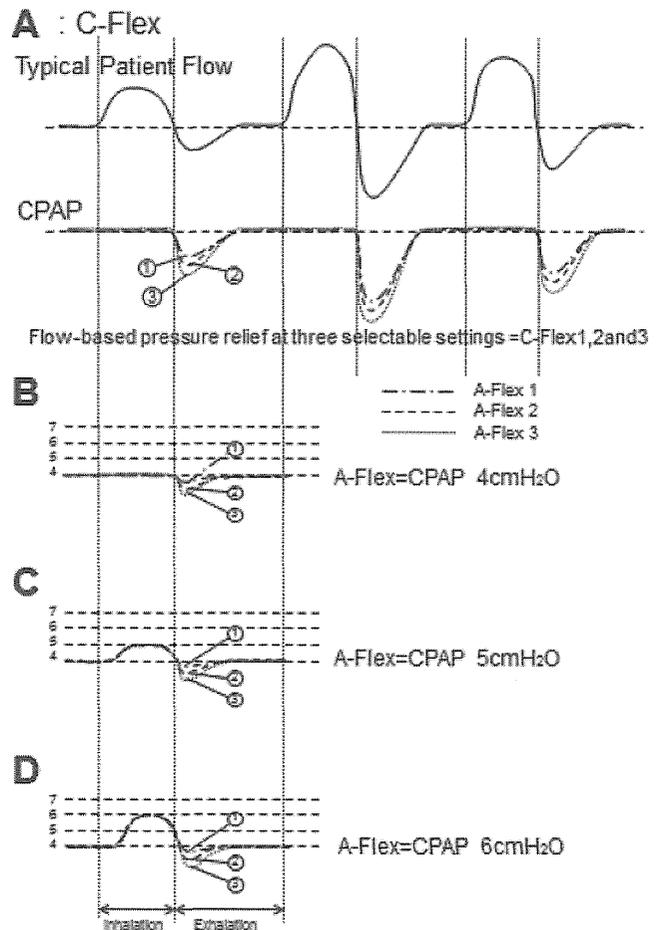


図 1.

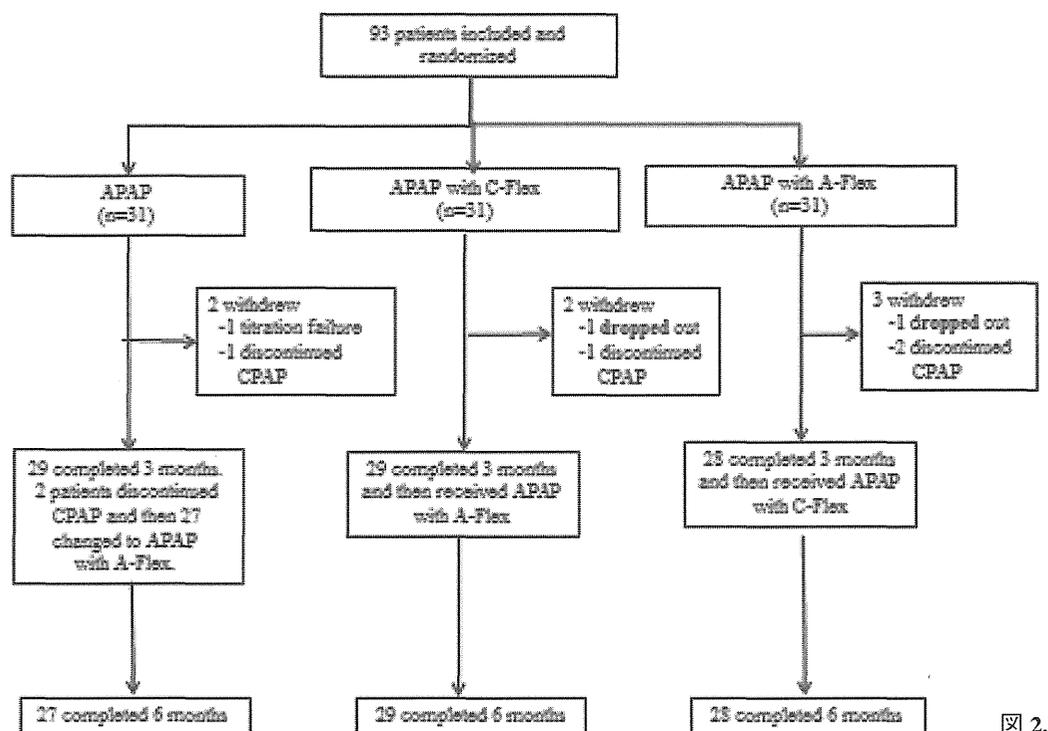


図 2.

Table 1. Baseline characteristics of study participants

	All (n = 86)	APAP (n = 29)	APAP with C-Flex (n = 29)	APAP with A-Flex (n = 28)	P value
Age (years)	59.3 ± 10.8	56.9 ± 8.8	61.0 ± 10.7	59.8 ± 12.6	0.33
Gender (male/female)	72/14	25/4	24/5	23/5	0.90
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27.1 ± 4.7	27.4 ± 5.5	27.4 ± 4.2	26.6 ± 4.4	0.77
Living alone	11 (12.8)	6 (20.7)	3 (10.3)	2 (7.1)	0.29
Hypertension	50 (58.1)	14 (48.3)	20 (69.0)	16 (57.1)	0.28
Dyslipidemia	42 (48.8)	14 (48.3)	13 (44.8)	15 (53.6)	0.80
Diabetes mellitus	27 (31.4)	11 (37.9)	7 (24.1)	9 (32.1)	0.52
ESS	9.2 ± 4.4	9.5 ± 4.6	9.2 ± 4.5	8.9 ± 4.3	0.88

Mean ± SD or number (%)

Abbreviations: APAP, Auto-adjusting positive airway pressure; BMI, body mass index; ESS, Epworth sleepiness scale.

Table 2. Baseline polysomnographic data on study participants

	APAP (n = 29)	APAP with C-Flex (n = 29)	APAP with A-Flex (n = 28)	P value
Sleep efficiency, %	75.1 ± 11.9	72.2 ± 12.7	70.6 ± 15.0	0.43
S1, %	26.6 ± 13.7	26.8 ± 14.2	27.2 ± 14.2	0.98
S2, %	52.0 ± 11.8	54.2 ± 13.5	52.7 ± 11.0	0.78
S3/4, %	6.4 ± 8.9	4.4 ± 6.2	6.3 ± 8.6	0.57
REM, %	15.0 ± 5.0	14.6 ± 5.0	13.9 ± 6.7	0.73
Arousal, events/h	34.1 ± 12.4	36.3 ± 14.7	36.2 ± 14.2	0.79
Central apnea, events/h	2.9 ± 5.0	2.3 ± 3.7	3.3 ± 5.2	0.69
AHI, events/h	40.8 ± 12.4	43.3 ± 15.2	45.7 ± 15.9	0.46
Mini SpO <sub>2</sub> (%)	77.0 ± 7.4	75.2 ± 12.8	78.4 ± 6.5	0.44
SpO <sub>2</sub> < 90% (% TST)	16.2 ± 14.9	14.9 ± 16.6	18.4 ± 23.2	0.77

Mean ± SD or number (%)

Abbreviations: APAP, auto-adjusting positive airway pressure; REM, rapid eye movement; AHI, apnea/hypopnea index; SpO<sub>2</sub>, percutaneous oxygen saturation; TST, total sleep time.

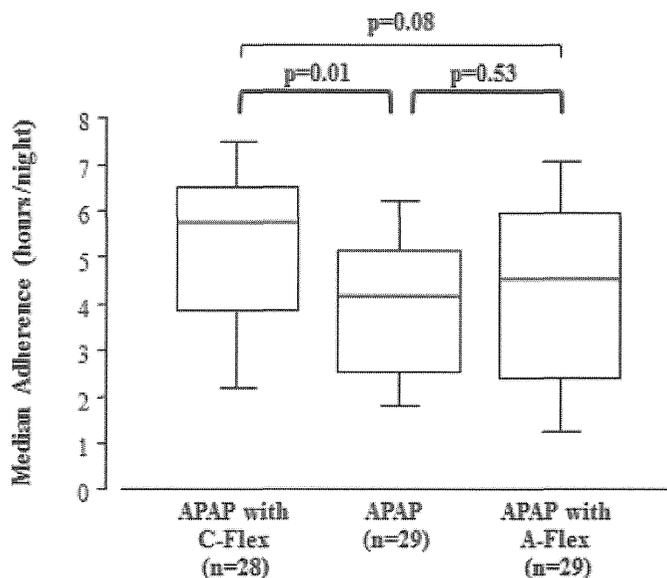


図 3.

Table 3. Analysis of health-related quality of life and sleep related questionnaires

	APAP group (n=29)			C-Flex group (n=29)			A-Flex group (n=28)		
	BL	3 months	P value	BL	3 months	P value	BL	3 months	P value
ESS	9.5 ± 4.6	8.2 ± 4.0	0.12	9.2 ± 4.5	7.3 ± 3.8 <sup>a</sup>	0.01	8.9 ± 4.3	8.1 ± 4.3	0.34
PSQI	6.0 ± 2.5	6.1 ± 2.9	0.72	7.2 ± 3.6	6.1 ± 2.8 <sup>a</sup>	0.04	6.3 ± 3.2	5.8 ± 2.3	0.21
SAQLI									
Domain A	5.6 ± 1.1	5.7 ± 1.2	0.56	5.2 ± 1.3	5.5 ± 1.1 <sup>b</sup>	0.08	5.4 ± 1.1	5.6 ± 1.3	0.37
Domain B	5.6 ± 0.9	5.7 ± 1.0	0.70	5.3 ± 1.1	5.7 ± 1.0 <sup>a</sup>	0.02	5.8 ± 1.1	5.8 ± 0.8	0.89
Domain C	5.1 ± 0.9	5.3 ± 1.1	0.11	4.9 ± 1.0	5.2 ± 1.0 <sup>b</sup>	0.06	5.1 ± 0.9	5.3 ± 0.9	0.26
Domain D	2.7 ± 1.1	3.7 ± 1.4 <sup>a</sup>	0.0009	2.6 ± 1.2	3.5 ± 1.6 <sup>a</sup>	0.001	2.3 ± 1.2	3.8 ± 1.7 <sup>a</sup>	<0.0001
Domain E		4.7 ± 1.2			4.3 ± 1.1			4.6 ± 1.2	
Total	4.8 ± 0.7	4.7 ± 1.2	0.71	4.5 ± 0.8	4.5 ± 1.1	0.83	4.7 ± 0.7	4.8 ± 1.1	0.65

Mean ± SD

<sup>a</sup>p < 0.05 versus BL, <sup>b</sup>p < 0.10 versus BL

Abbreviations: APAP, auto-adjusting positive airway pressure; BL, baseline; ESS, Epworth Sleepiness Scale; PSQI, Pittsburgh Sleep Quality Index; SAQLI, Calgary Sleep Apnea Quality of Life Index.

は、APAP 群が APAP + A-Flex 変更後に有意にアドヒランスが改善した (p = 0.04) (図 4)。

### 考 察

APAP に C-Flex を加えた群が有意に APAP 群よりアドヒランスが良好であった。多くの研究で APAP はアドヒランスに影響を与えると考えられている平均 PAP 圧を減少させることが示唆されている<sup>2,3)</sup>。一方 C-Flex は呼吸により呼気中の圧力を調節することが可能であり<sup>4,5)</sup>、本研究の結果は、この C-Flex システムが APAP よりも APAP

に C-Flex を加えた群におけるアドヒランス改善に寄与した可能性があると考えられる。

本研究は APAP に A-Flex を加えた群において QOL の改善を認めたが、APAP とアドヒランスに差は認めなかった。一方、CPAP アドヒランスの低い 4 時間/日以下使用群において APAP から APAP に A-Flex を加えた機器に変更することで有意にアドヒランスが改善する事を示した。この結果から、初期に APAP でアドヒランスの低い患者に対して A-Flex を加えることでアドヒランスが改善する可能性が示唆された。

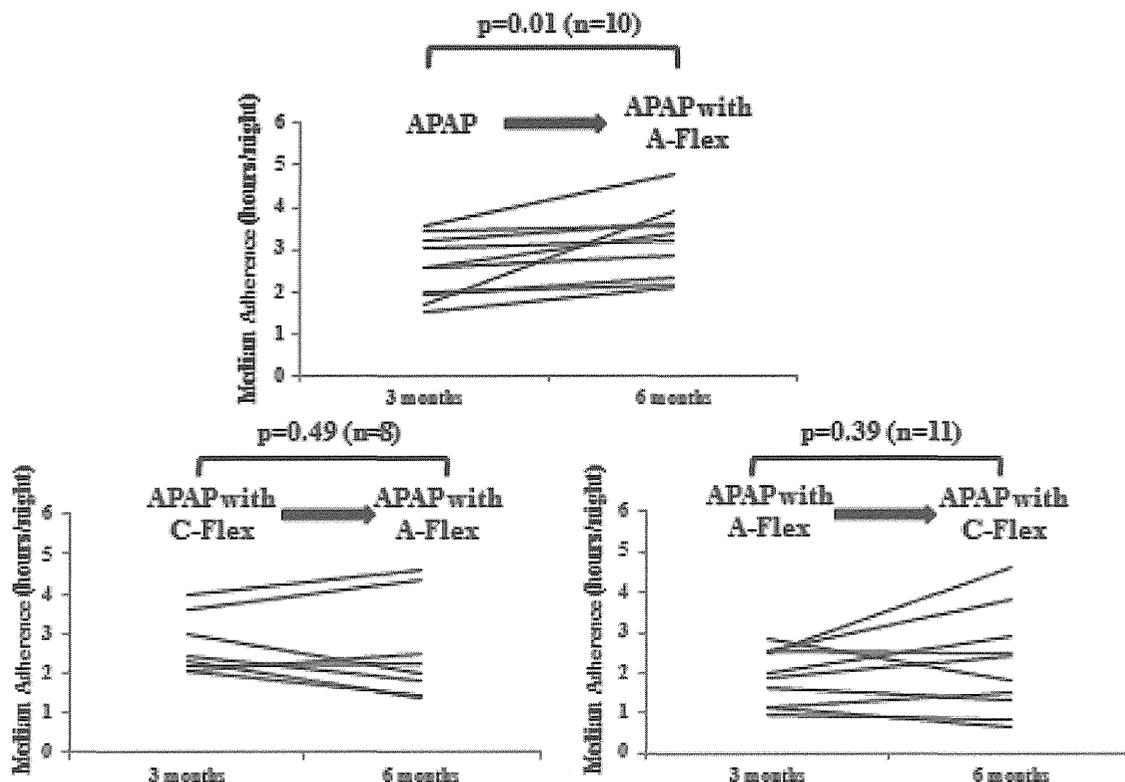


図 4.

## 結 論

これら 3 種類の CPAP 機器において APAP に C-Flex を加えた機器が最もアドヒランスが良好であった。

## 参考文献

1. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, et al: Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet*. 2005 ; 365 : 1046-53
2. Nolan GM, Doherty LS, Mc Nicholas WT: Auto-adjusting versus fixed positive pressure therapy in mild to moderate obstructive sleep apnoea. *Sleep*. 2007 ; 30 : 189-94
3. Hukins C : Comparative study of autotitrating and fixed-pressure CPAP in the home : a randomized, single-blind crossover trial. *Sleep*. 2004 ; 27 : 1512-7
4. Aloia MS, Stanchina M, Arnedt JT, et al: Treatment adherence and outcomes in flexible vs standard continuous positive airway pressure therapy. *Chest*. 2005; 127 : 2085-93
5. Pépin JL, Muir JF, Gentina T, et al : Pressure reduction during exhalation in sleep apnea patients treated by continuous positive airway pressure. *Chest*. 2009 ; 136 : 490-7

# リスクを有する肺炎患者に対する早期呼吸リハビリテーションの効果

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>  
森 正成<sup>2</sup>, 林 清二<sup>3</sup>, 井上 義一<sup>4</sup>, 鈴木 克洋<sup>4</sup>

大垣市民病院呼吸器内科<sup>1</sup>, 同 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内科<sup>3</sup>, NHO 近畿中央胸部疾患センター臨床研究センター<sup>4</sup>

## はじめに

慢性呼吸器疾患急性増悪時や急性呼吸器疾患などの急性期の病態に早期からアプローチを行う早期呼吸リハビリテーションは特に COPD の急性増悪においては退院時の運動耐容能, ADL, QOL を改善し, そして退院後の死亡や再入院のリスクを低減することが既に科学的に証明されている<sup>1)</sup>。しかしその他の疾患や病態に対する早期呼吸リハビリテーションの効果はまだ十分検証されておらず, 同様な退院時の ADL に対する効果や退院後の予後に対する効果は証明されていない。

医療・介護関連肺炎 (Nursing and Healthcare-associated pneumonia, NHCAP)<sup>2)</sup> を中心とした高齢者の肺炎は近年増加傾向にあり, 呼吸器病棟入院患者の多くを占めるようになってきている。呼吸器病棟における早期呼吸リハビリテーションにおいてこうした高齢者の肺炎に対するアプローチは避けて通れない問題であり, 今回私たちは高齢者肺炎を中心としたリスクを有する肺炎患者に対する早期呼吸リハビリテーションの効果を検証することとした。

## 対象と方法

平成 22 年 11 月より平成 23 年 8 月までの 10 ヶ月間に大垣市民病院呼吸器内科に入院した肺に基礎疾患のない肺炎患者のうち, 以下のリスクを 1 項目でも満たす者を対象とした。

### 1. 75 才以上

2. 何らかの介助を要する ADL レベル
3. 明らかな去痰不全 (介助をしないと喀出出来ないレベル)
4. 嚥下障害
5. 経鼻 4L 以上の高流量の酸素吸入を要する

私たちは平成 23 年 4 月より呼吸器病棟に理学療法士を常駐させ, 必要な患者に対して主治医からの依頼を待たずに早期呼吸リハビリテーションを積極的に実施する体制を開始した。この時を境にして, それ以前の平成 22 年 11 月-平成 23 年 3 月 (早期呼吸リハは主治医依頼の場合のみ実施の時期) を T1, それ以降の平成 23 年 4 月-平成 23 年 8 月 (病棟常駐 PT によって積極的に早期呼吸リハを実施した時期) を T2 とし, この 2 つの期間における対象患者の生命予後, 退院時の ADL, 入院期間と酸素吸入期間, 有熱期間, 点滴抗生剤投与期間について retrospective に比較検討を行った。

両期間を通して抗生剤は呼吸器学会の医療・介護関連肺炎診療ガイドライン<sup>2)</sup> に準拠した一定のプロトコールに従って選択し, 使用した。また抗生剤以外の治療およびケアに関しても早期呼吸リハビリテーションの実施の有無を除いて両期間で変更を加えていない。

早期呼吸リハビリテーションについては, 平成 23 年 4 月は以下の体制で実施した。

- ・ 理学療法士は 1 名が日勤帯に常駐し必要な患者には頻回に介入を実施。
- ・ 週 2 回リハ医および理学療法士で回診を行い, 早期呼吸リハビリテーションが必要な患者の

拾い上げを実施。必要と判断された患者は回診後直ちに早期呼吸リハビリテーションを開始した。

- ・ 隔週で多職種による病棟リハカンファレンスを実施し、呼吸リハビリテーションの実施内容や治療目標について再確認を行った。
- ・ 早期呼吸リハビリテーションは排痰介助（体位ドレナージ、呼吸介助、咳介助、必要に応じた気管内吸引）と体位管理（ギャッジアップ、前傾側臥を中心とした定期の体位変換）、早期離床（四肢の可動域訓練、筋力強化、座位、立位、歩行練習）より開始し、可能な患者はできるだけ早期よりエルゴメーターを用いた運動療法も実施した

嚥下障害の評価は過去の誤嚥の既往、肺炎の発生状況を考慮しながら、必要に応じて飲水テストを行い、それで確定的でない症例については喉頭鏡による嚥下評価を実施した。去痰障害の有無については介助無しの自力喀出が可能かどうかを理学療法士が評価した。

統計学的解析は t 検定および  $\chi^2$  乗検定を行い、 $p < 0.05$  を有意とした

## 結 果

対象例の背景を表 1 に示した。T1, T2 の 2 つの時期において呼吸器内科の検査入院を除く入院総数はそれぞれ 520 例と 519 例で、そのうち肺に基礎疾患のない肺炎患者はそれぞれ 76 例, 111 例、さらにこのうち検討対象の条件に合致した症例は

それぞれ 59 例と 89 例であった。

男女構成、年齢、後期高齢者の比率、入院前の ADL 自立/非自立、嚥下障害の有/無、去痰障害の有/無の比率については両期間で差を認めなかった。NHCAP は T1 で対象者の 76.3%, T2 では 62.9% を占めていた。

表 2 に早期呼吸リハビリテーションの実施状況を示した。T1 期ではリハビリテーション実施は 23.7% に留まり、またリハビリテーション開始時期は入院後平均 10.2 日であった。これに対し T2 期ではリハビリテーション実施割合は 49.4% と約半数まで増加し、リハビリテーション開始時期も入院後平均 4.8 日と短縮されていた。ただしこの時期も常駐理学療法士が 1 名に限られていたため、早期呼吸リハビリテーションの実施は特にリスクの高い患者に限られ、全ての症例に実施することは出来ていなかった。

表 3 に早期呼吸リハビリテーションの効果を示した。死亡者は T1 期で 22.0%, T2 期で 18.0% と差を認めず、また生存退院者の退院時 ADL についても両期間で差を認めなかった。また入院日数、酸素投与期間、抗生剤投与期間、有熱期間についても両期間で有意の差を認めなかった。

表 4 には NHCAP 症例のみを抽出しての検討結果を示した。NHCAP 群においても全体例と同様に T2 期にはより早期からより多くの症例に早期呼吸リハビリテーションを実施していたが、死亡数、退院時 ADL、入院期間などについて T1 期との間に有意の差を認めなかった。

表 1. 検討対象者の背景

	T1	T2
N (M/F)	59 (38/21)	89 (51/38)
年齢 (才)	84.8 ± 7.0	83.2 ± 9.6
後期高齢者	55 (93.2%)	78 (87.6%)
ADL (自立/部分介助/全介助)	20/25/14	36/23/30
	33.8/42.4/23.7%	40.4/25.8/33.7%
嚥下障害あり	36 (60.9%)	47 (52.8%)
去痰不全あり	29 (49.0%)	49 (55.0%)
CAP/HAP/NHCAP	14/0/45	30/3/56
	23.7/0/76.3%	33.7/3.4/62.9%

表 2. 早期呼吸リハビリテーションの実施状況

	T1	T2
リハ実施数	14 (23.7%)	44 (49.4%) **
リハ開始までの日数	10.2 ± 5.5	4.8 ± 3.6 **
リハ実施期間 (日)	24.6 ± 21.8	26.9 ± 22.8

表 3. 早期呼吸リハビリテーションの効果

	T1	T2
死亡数	13 (22.0%)	16 (18.0%)
最終 ADL (自立/部分介助/全介助)	12/19/15 26.1/41.3/32.6%	24/21/27 33.3/29.2/37.5%
入院期間 (日)	22.0 ± 17.0	24.5 ± 19.9
酸素吸入期間 (日)	10.6 ± 4.9	11.0 ± 8.5
抗生剤点滴期間 (日)	8.9 ± 10.9	9.5 ± 13.9
有熟期間 (日)	3.4 ± 2.5	5.4 ± 7.4

表 4. NHCAP における転帰

	T1	T2
N (M/F)	45 (29/16)	56 (31/25)
ADL (自立/部分介助/全介助)	6/25/14 13.3/55.6/31.1%	4/23/29 7.1/41.1/51.8%
嚥下障害あり	33 (75.0%)	41 (73.2%)
去痰不全あり	24 (55.8%)	40 (71.4%)
リハ実施数	13 (28.9%)	30 (53.6%) *
リハ開始までの日数	9.4 ± 4.8	4.5 ± 2.9 **
リハ実施期間 (日)	24.9 ± 22.5	32.5 ± 25.4
死亡数	13 (28.9%)	12 (21.4%)
最終 ADL (自立/部分介助/全介助)	1/16/15 3.1/50.0/46.9%	1/16/27 2.3/36.4/61.4%
入院期間 (日)	24.3 ± 18.2	30.0 ± 22.2
酸素吸入期間 (日)	9.8 ± 12.0	11.2 ± 22.2
抗生剤点滴期間 (日)	10.9 ± 4.7	12.6 ± 10.1
有熟期間 (日)	3.5 ± 2.4	6.6 ± 9.1

## 考 察

今回私たちは、何らかのリスクを有する肺炎入院患者に対して積極的な早期呼吸リハを試み、その効果を検証した。結果的には対象となった患者の多くが NHCAP で占められ、そのなかでも特に高齢で低 ADL、あるいは介護施設入所中の患者が多くを占めた。今回の解析からは、これらのリスクを有する肺炎患者に対して、早期呼吸リハビリテーションは生命予後、ADL、入院期間など

において効果を見いだすことが出来なかった。

しかしこの結果は早期呼吸リハビリテーションの効果の少なさよりむしろ高齢、低 ADL あるいは施設入所中の NHCAP 患者の治療自体の難しさを反映している可能性もある。NHCAP には定義上高齢、低 ADL、施設入所者の他、身障者や 90 日以内の入院経験者、通院で継続的に血管内治療を受けている者も含まれるが<sup>2)</sup>、特にこの中でも多くを占められると思われる高齢、低 ADL あるいは施設入所中の肺炎患者においては経過や予後は併

存症や老衰の影響も受け、また治療の方針決定や入院期間には介護環境や家族の意向など社会的要因が強く働くため、肺炎の重症度のみでは予後や入院期間は決まらない。治療目標がこのように相対的であるため、リハビリテーションの目標設定もその都度相対的にならざるを得ず、このことが全体としての効果を見いだすことを困難にしていたと思われる。

こうした患者に対してリハビリテーションで意味ある効果を得るためには、まず背景因子が様々であるこれらの患者を肺炎としてひとくくりにすることなく、全身状態、栄養状態、併存症、認知能力、去痰能力、嚥下能力、四肢の運動機能、介護環境、本人の意志などを個々の症例に即して評価し、個々の症例にとって最も有益な目標を現実的に設定していく必要があると思われる。例えば入院前のADLがある程度自立しており受け入れ環境のよい患者であれば、入院前の生活レベルへの回復を目標に、気道へのアプローチにより出来るだけ速やかに呼吸状態を改善させるとともに、早期より積極的に離床を行うのが良いとおもわれ、またもともと寝たきりで四肢拘縮があり意思疎通も困難な症例では、嚥下のトレーニングも併用しながら気道の状態を安定化させるとともに、以後の気道管理や栄養管理の方針を介護環境の整備と併せて早期に決定していくのが良いと思われる。こうしたアプローチのためには評価の方法論を確立し、また治療の選択肢を明確にしていく事が今後必要と思われる。

また、こうした患者に対するアプローチは胸部に対する理学的アプローチや離床のみでなく、嚥下機能の評価と訓練、積極的な栄養管理、介護環境の整備や家族へのサポートなどが有機的に組み合わせられて初めて成果を生み出すと思われ、多職種の緊密な連携体制を病院外の介護関連スタッフも含めて構築していくことも必要と思われる。

## 結 論

今回私たちは、高齢、低ADL患者を中心としたリスクを有する肺炎患者に対して、積極的な早期呼吸リハビリテーションの実施を試み、その効果を検証した。しかし、積極的な早期呼吸リハビリテーションの実施によっても、生命予後、退院時のADL、入院期間などにおいて有意の効果を得ることは出来なかった。高齢者の肺炎においてはその背景因子が様々であり、個々に即した評価やアプローチが今後必要であると思われた。

## 参考文献

1. Puhan MA, Gimeno-Santos E, Scharplatz M, et al: Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database of Systemic Reviews 2009, Issue 1. Art. No. : CD005305
2. 日本呼吸器学会：医療・介護関連肺炎（NHCAP）診療ガイドライン作成委員会 編. 医療介護関連肺炎診療ガイドライン, メディカルレビュー社, 東京, 2011

# 千葉県における臨床調査個人票を用いた肺動脈性肺高血圧症の予後調査

笠原 靖紀, 田邊 信宏, 巽 浩一郎

千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学

## はじめに

肺動脈性肺高血圧症（以下 PAH）は厚生労働省特定疾患の治療研究対象疾患に認定され、臨床調査個人票により症例登録されている。しかし年度毎の登録のため、その予後については不明であった。今回、臨床個人調査票の解析ならびに臨床個人調査票記入病院にアンケート調査を行い、転帰についても調査をおこない解析を試みた。

## 対象と方法

千葉県において 2006 年から 2011 年の 5 年間に登録された個人票 106 例を解析の対象として疫学調査を行った。今回、千葉県健康福祉課の協力のもと、死亡届け、最終調査票記入機関に対するアンケートに基づき予後についても調査した。背景因子については、平成 23 年度全国例との比較を行った。統計学的解析としては、unpaired t test および  $\chi^2$  test を用い、生存曲線は Kaplan-Meier 法を用い、Log-rank 検定を行った。p<0.05 を有意とした。なお、倫理面の配慮としては、特定疾患研究事業における臨床調査個人票の研究目的利用に関する取り扱い要綱(平成 16 年 10 月 29 日付け)を厳守し、匿名化済みの患者情報を使用し、個々の患者は特定されず、プライバシーの保護については十分な配慮をした。また、臨床調査個人票のデータ開示にあたっては、既に臨床調査個人票提出時に各患者毎に文書による同意を得ている。予後については、千葉県健康福祉課の協力のもと、死亡届け、最終調査票記入機関に対するアンケートに基づき調査した。

なお、本研究は、千葉大学大学院医学研究院倫理委員会の承認を得ている。

## 結果

平成 23 年度の千葉県での医療受給者は 81 例であり、全国 1560 例の 5.2% であった。平均年齢は  $52.4 \pm 19.2$  歳であり、全国平均の  $50.9 \pm 19.1$  歳よりわずかに高齢であったが有意差はなかった。

男女比は 1 : 1.59 と女性優位の発症を示した。日本全体では 1 : 2.11 であり、千葉県ではやや男性の比率が多かった。

PAH のサブグループ分類では、特発性または遺伝性 PAH が 64.0% と多く、先天性シャント性心疾患に伴う PAH が 20.9%、膠原病に伴う PAH

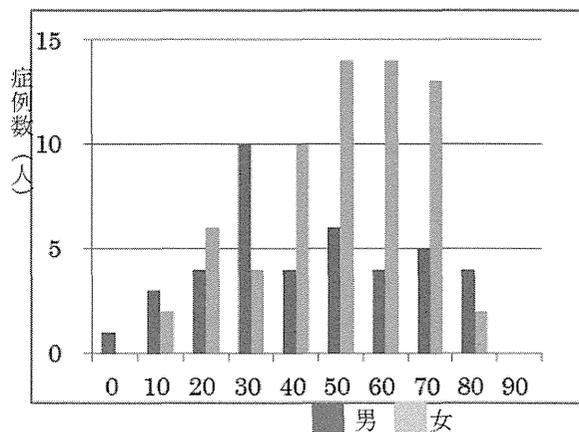


図 1. 男女別年齢分布

表 1. 肺動脈性肺高血圧の臨床分類

	全国		千葉県	
① 特発性または遺伝性 PAH	323	67.6%	55	64.0%
② 膠原病に伴う PAH	42	8.8%	6	7.0%
③ 先天性シャント性心疾患に伴う PAH	85	17.8%	18	20.9%
④ 門脈圧亢進症に伴う PAH	21	4.4%	6	7.0%
⑤ HIV 感染に伴う PAH	2	0.4%	1	1.2%
⑥ 薬剤/毒物に伴う PAH	0	0	0	0%
⑦ 静脈閉塞性疾患または肺毛細血管腫症	7	1.5%	0	0%
⑧ 新生児遷延性肺高血圧症	1	0.2%	0	0%

が7.0%，門脈圧亢進症に伴うPAHが7.0%であった。千葉県と全国では、ほぼ同様の割合であった。

WHO classは、II～III度が88.9%と多かった。新規登録時の肺動脈平均圧  $51.1 \pm 17.5$  mmHg，心拍出量  $4.21 \pm 1.72$  l/min/m<sup>2</sup>，肺血管抵抗  $807 \pm 627$  dyn sec/cm<sup>5</sup>であった。肺動脈収縮期圧と肺動脈楔入圧は全国平均よりやや重症であったが，心行動態は全国症例とほぼ同様と考えられた。

予後としては，死亡例は15例であった。2年生存率は91.2%，5年生存率は89.0%であった。生存率は過去の報告より改善していた。

最終更新時のデータ解析では予後不良因子としては，高齢，NYHA III～IV度，心胸郭比拡大，BNP高値などがあった。

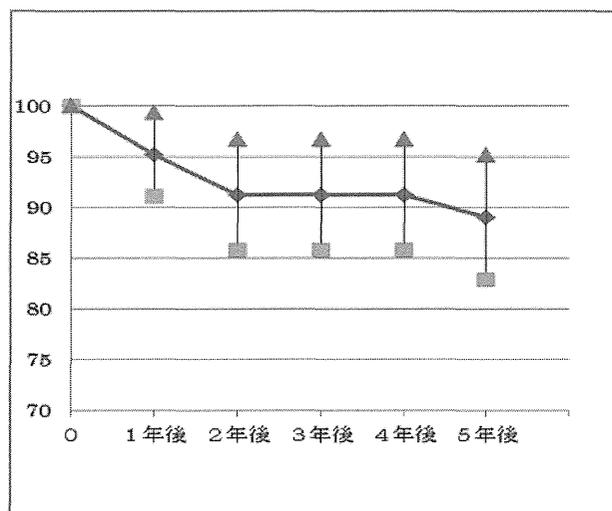


図2. 千葉県106例の5年生存率

表3. 予後因子の解析（最終更新時）

	生存群	死亡群	p
n	91	15	
性別(男:女)	35:56	6:9	ns
年齢(yrs.)	$50.7 \pm 18.6$	$63.0 \pm 19.8$	<0.01
NYHA	I 5.7% II 48.3% III 40.2% IV 5.7%	I 0% II 8.3% III 83.3% IV 8.3%	<0.01
推定三尖弁圧較差(mmHg)	$64 \pm 30$	$70 \pm 18$	ns
心胸郭比(%)	$56.0 \pm 6.7$	$60.2 \pm 6.9$	<0.05
右軸偏位(度)	$114 \pm 29$	$106 \pm 19$	ns
BNP	$191 \pm 316$	$727 \pm 689$	<0.05

## 考 察

近年，PAHは治療薬の選択肢が増え，5年生存率などの予後も過去の報告より改善していた。私達の検討でも2005年から2012年までに診断された群と1983年から2004年までに診断された群では5年生存率が44.8%から70.1% (p<0.05)に改善していた。今回の検討は，千葉県の検討であるが，その背景因子が，全国例と大きな差がみられないことから，わが国のPAHの予後は，改善している可能性が考えられる。

PAHの臨床分類によって予後に差があり，今後は臨床分類別に予後に関係する因子を解析していく必要があると考えられた。

## 謝 辞

本研究の予後調査について，ご指導ならびにご協力いただいた千葉県疾病対策課の田村伸也様に深謝申し上げます。

## 参考文献

1. 笠原靖紀，田辺信宏，巽 浩一郎，他：原発性肺高血圧症臨床調査個人票による解析. 厚生労働省特定疾患呼吸不全調査研究班 平成17年度研究報告書，pp164-166，2005
2. 栗山喬之：臨床個人調査票を使用した治療対象疾患である肺高血圧症に関する研究. 厚生労働省特定疾患呼吸不全調査研究班 平成19年度研究報告書，pp72-78，2008
3. 笠原靖紀，田邊信宏，巽 浩一郎，三嶋理晃：臨床調査個人票を用いた肺動脈性肺高血圧症の解析. 厚生労働省特定疾患呼吸不全調査研究班 平成23年度研究報告書，pp21-26，2012
4. Frost AE, Badesch DB, Barst RJ, et al: The changing picture of patients with pulmonary arterial hypertension in the United States: how REVEAL differs from historic and non-US Contemporary Registries. Chest. 2011; 139 (1): 128-37
5. Sakao S, Tanabe N, Kasahara Y, Tatsumi K: Survival of Japanese patients with pulmonary arterial hypertension after the introduction of endothelin receptor antagonists and/or phosphodiesterase type-5 inhibitors. Intern Med. 2012; 51 (19): 2721-6

# エンドセリン受容体拮抗薬およびフォスフォジエステラーゼ5阻害薬承認後の、 日本における肺動脈性肺高血圧患者の生命予後の検討

坂尾誠一郎, 田邊 信宏, 笠原 靖紀, 巽 浩一郎

千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学

はじめに

肺動脈性肺高血圧症 (PAH) は, 血管内皮細胞や平滑筋細胞の増殖や機能異常に起因する末梢肺動脈のリモデリングによると考えられている<sup>1,2)</sup>。

2005年の承認以来, 使用しやすさとその利便性から, 肺動脈性肺高血圧症 (PAH) の治療においてエンドセリン受容体拮抗薬 (endothelin receptor antagonists (ERAs))<sup>3,4)</sup>やフォスフォジエステラーゼ5阻害薬 (phosphodiesterase type 5 (PDE5) inhibitors)<sup>5)</sup>の使用は一般的となった。しかし, 同薬剤が日本人 PAH 患者の中長期生命予後に寄与するかは未だ明らかではない。この研究の目的は, 同薬剤が承認後, PAH 患者の生命予後にどのように影響したかを確認することにある。

対象と方法

当院において1983年から2012年までに心臓カテーテル検査を施行した103例をレトロスペクティブに解析した。1983～2004年または2005～2012年に診断された2群を比較した。さらに ERAs および/または PDE5 阻害薬を使用した群と未使用群の2群を比較した。

結 果

ベースラインにおける肺血管抵抗など差は認められたが, 近年の症例の生存率は高い傾向にあった(5年生存率: 70.1% vs. 44.8) ( $p < 0.05$ )。また, ERAs および/または PDE5 阻害薬を使用した群もまた, 未使用群に比し生存率に改善が見られた (5年または8年生存率: 77.8%, 66.7% vs. 39.0%, 37.0%) ( $p < 0.05$ )。特に特発性または遺伝性の

IPAH ではその傾向が顕著であった。

考 察

2004年以前のPAH症例は重症傾向にあったが, 2005年以降の症例の生存率はより高かった。やはり ERAs および/または PDE5 阻害薬承認による結果であると考察された。特に, ERAs および PDE5 阻害薬使用の予後への影響は, 特発性 PAH において, 膠原病合併 PAH と比較して有意に認められた。

また, 2004年以前のPAH症例の方が肺血管抵抗の値は高くより重症であったことより, 症状発現からPH診断までの期間(約2年以上)は変わらないものの, より軽症例が近年診断されてきている可能性が示唆された。

今研究は単施設からの後ろ向き研究であり, あくまでも結果は限定的である。

結 論

ERAs および PDE5 阻害薬承認後, 日本における PAH の生命予後は改善傾向にあった。同薬剤の生命予後に関する効果が示唆された。

参考文献

1. Humbert M, Morrell NW, Archer SL, et al: Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 43: 13S-24S, 2004
2. Humbert M, Sitbon O, Simonneau G: Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 351: 1425-1436, 2004
3. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, et al: A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 332: 411-415, 1988

4. Channick RN, Sitbon O, Barst RJ, Manes A, Rubin LJ: Endothelin receptor antagonists in pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol 43 : 62S - 67S, 2004
5. Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al : Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 353 : 2148 - 2157, 2005

# 呼吸器疾患に伴う肺高血圧症の検討

谷口 博之, 八木 光昭, 木村 智樹

近藤 康博, 片岡 健介, 松田 俊明

公立陶生病院呼吸器・アレルギー内科

## はじめに

これまで呼吸器疾患に伴う肺高血圧症の定義に関しては報告によってさまざまであったが、2008年のダナポイント会議において、すべての肺高血圧症が、右心カテーテル検査における安静時の平均肺動脈圧 (MPAP) が 25mmHg 以上と定義された<sup>1)</sup>。

慢性閉塞性肺疾患 (COPD) や特発性肺線維症 (IPF) において、肺高血圧症の合併は予後と関連しているといわれている<sup>3-5)</sup>。肺高血圧症の診断において簡便な検査としては、心エコーが挙げられ、軽症症例を対象とした肺高血圧の評価に関する報告では肺高血圧症の診断に心エコーを用いている。しかし正確性に欠けるといった欠点があり、肺高血圧症の確定診断には右心カテーテル検査が推奨されている<sup>2)</sup>。右心カテーテル検査を用いた COPD や IPF における肺高血圧症の頻度に関してはこれまで様々な報告がなされているが、これらの報告は多くは重症な症例を対象としており、比較的軽症な症例を対象とした報告は少ない。

当院では呼吸器疾患に伴う肺高血圧症を正確に診断する観点から、積極的に右心カテーテル検査を行っており、比較的軽症な症例も対象としている。そこで今回、当院において、どのような疾患に対して右心カテーテル検査を施行されたか、また肺高血圧症の合併頻度につき調査し、それぞれの疾患における MPAP の予測因子につき検討した。

## 対象と方法

2007年5月15日から2012年7月11日の間

に、公立陶生病院にて呼吸器疾患に対して右心カテーテル検査で初回の肺高血圧症の評価が790例に対して行われていた。右心カテーテル検査時に安静時酸素投与が行われていた30例とほぼ同時期(前後1ヶ月)に肺機能検査が行われていなかった4例は除外し、最終的に756例を対象とし retrospective に検討した。

右心カテーテル検査、およびほぼ同時期に行われた肺機能検査、動脈血液ガス分析のデータを電子カルテより収集した。MPAP、心係数 (cardiac index : C.I.), 肺動脈楔入圧 (pulmonary capillary wedge pressure : PCWP), 肺機能検査 (%VC, %FVC, %FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>/FVC, %DLco), 安静室内気吸入下の PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub> を検討項目とした。

呼吸器疾患は間質性肺疾患 : ILD (IPF, 膠原病関連間質性肺炎 : CTD-IP, その他のILD), COPD, 肺結核後遺症, その他の肺疾患に分類した。

MPAP の予測因子の検討はILD, IPF, CTD-IP, COPD の各疾患ごとに行った。

MPAP と肺機能、動脈血液ガス分析との相関関係の解析には Pearson の相関係数の検定を行った。MPAP 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。

## 結果

表1に患者背景・評価結果を示す。男性542例、女性214例で平均年齢が66.3歳、%FVCは78.5%、%FEV<sub>1</sub>は79.2%、%DLcoは55.2% (n = 689)、PaO<sub>2</sub>は77.6mmHgであった。

表2に呼吸器疾患の内訳とMPAP 20mmHgを越える症例、25mmHg以上の症例、35mmHg以