

気道リモデリングとしての杯細胞増生の維持機構に関する研究： 上皮成長因子受容体 (EGFR) リン酸化の役割

近藤 光子, 多賀谷悦子, 武山 廉, 切士 紗織, 玉置 淳

東京女子医科大学第一内科学

はじめに

慢性閉塞性肺疾患 (COPD) では, 咳嗽, 喀痰, 呼吸困難などの臨床症状の発現や病態の重症化, 疾患予後などに, 気道粘液の過剰産生と性状の変化が重要な役割を果たしている。例えば, 粘稠度を増した過剰粘液は, 末梢気道で粘液栓を形成し, 発作の重積化, ひいては死亡の原因となることが知られている¹⁾。この COPD でみられる過分泌病態は, 気道分泌細胞 (杯細胞) の過形成化によってもたらされる。杯細胞過形成は, ヒト生検標本や動物喘息モデルの解析結果より, COPD 患者の気道粘膜において中等症から重症でみられる普遍的な特徴であることがわかってきた²⁾。近年, このような気道リモデリングの誘導に, 気道上皮自体の遺伝的な構造・機能欠損の関与が示唆されている^{3,4)}。本研究では, タバコ煙の曝露や炎症性サイトカインの刺激によって, 線毛細胞優位の正常気道から, 粘液細胞優位の気道に変化していくメカニズムを細胞レベルで明らかにし, さらに, 過分泌病態に対する薬物治療の可能性を探索した。

対象と方法

研究の前半では *in vitro* の系で実験を行った。気道上皮培養細胞として NCI-H292 細胞を用い, タバコ煙あるいは炎症性サイトカインである TNF α による刺激を行った。次いで, 同細胞をタバコ煙, EGFR の代表的なリガンドである TGF α に曝露し, Western blot 法によりリン酸化 EGFR の発現を観察した。また, 上皮細胞をタバコ煙, EGFR の代表的なリガンドである TGF α をはじめ, 喫

煙刺激関連物質であるオキシダント (過酸化水素), 好中球を TNF α で刺激した際の上清などで刺激を行い, *In situ* hybridization および Northern blot 法により, MUC5AC mRNA の発現を検討した。さらに, タバコ煙を曝露した後, MUC5AC 蛋白質の発現も観察し, 上記の一連の効果に対する EGFR リン酸化阻害薬 (BIBX 1522, AG1478) の影響も検討した⁵⁾。

一方, *in vivo* の検討ではラットを用い, タバコ煙曝露チャンバーにより 1日8本 (1本3分で30分間隔) で曝露を20日間行うことにより COPD の疾患モデルを作成し, 気道組織の形態計測を行った。また, タバコ煙曝露によって誘導される組織変化に対する EGFR リン酸化阻害薬の影響も検討した。

結果

タバコ煙に曝露した NCI-H292 細胞では, EGFR mRNA の発現が誘導され, 同様の効果は TNF α 刺激でも認められた (図1)。Western blot 法による検討では, タバコ煙刺激ではリガンドである TGF α と同様に EGFR のリン酸化が認められ, その効果は EGFR リン酸化阻害薬である BIBX1522 の前処置でブロックされた (図2)。次に, タバコ煙, オキシダント, 活性化好中球の上清にて刺激を行ったところ, いずれの刺激においても MUC5AC mRNA の発現がみられた。またその効果は BIBX1522 の前処置により完全に抑制された (図3)。MUC5AC 蛋白質発現は, タバコ煙曝露により用量依存的に亢進し, その反応は BIBX 1522 あるいは AG1478 により完全に消失し, ラジカルスカベンジャー (SOD, DMSO) により部

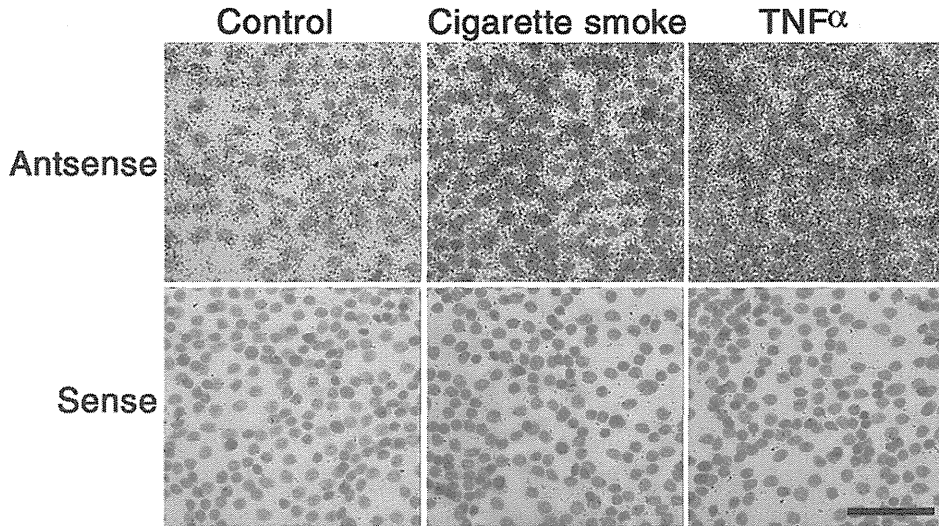


図 1. NCI-H292 細胞における EGFR 遺伝子発現。タバコ煙および $TNF\alpha$ により刺激を行うと EGFR mRNA の発現が誘導された。

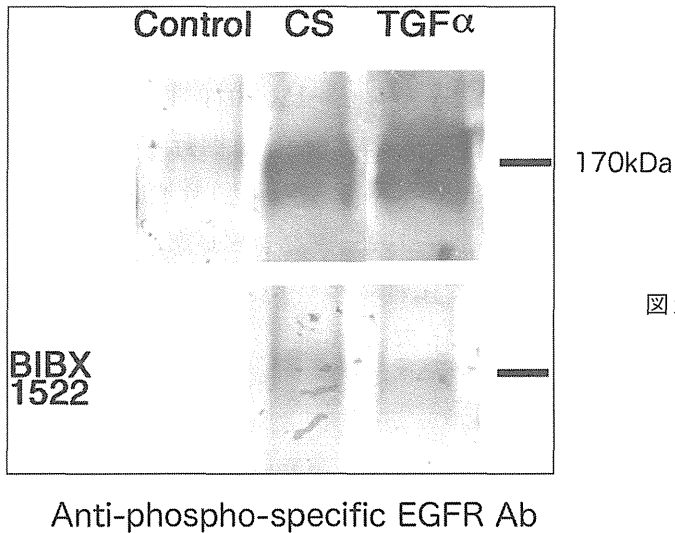


図 2. NCI-H292 細胞における EGFR リン酸化。タバコ煙刺激 (CS), あるいは EGFR リガンドである $TGF\alpha$ によりリン酸化 EGFR の発現が誘導された。またその効果は, BIBX1522 の前投与によりほぼ完全に抑制された。

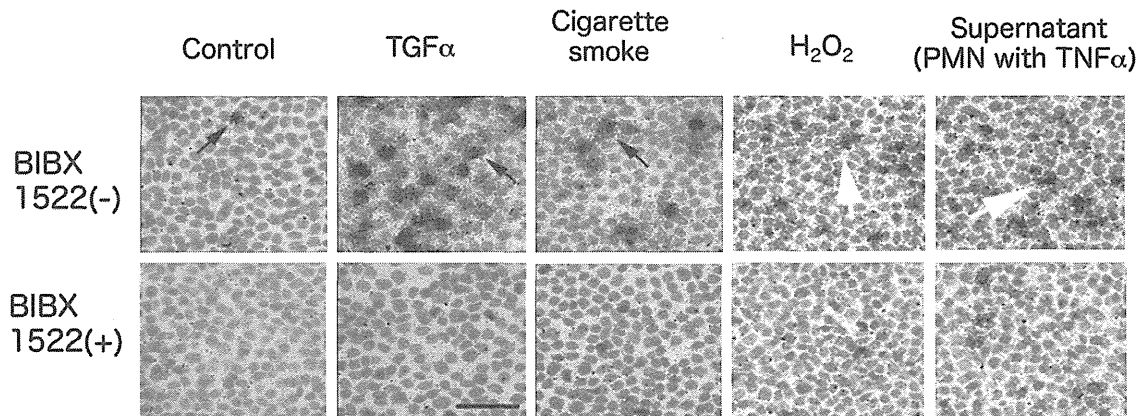


図 3. NCI-H292 細胞における MUC5AC 遺伝子発現。 $TGF\alpha$, タバコ煙, 過酸化水素, 活性化好中球上清のいずれの刺激においても MUC5AC 遺伝子の発現が誘導され, その効果は BIBX1522 の存在下で著明に抑制された。

分的に抑制された (図 4)。

In vivo の系においては、喫煙を 20 日間行ったラットの COPD 疾患モデルでは、気道粘膜における著明な杯細胞過形成と粘液による気道内腔の閉塞が広範に認められた。また、BIBX1522 を経気道的に前投与した群では、上記のリモデリングは著明に抑制された。

考 察

本研究の in vitro および in vivo の実験成績よ

り、喫煙刺激は気道粘膜の杯細胞増生を惹起させるとともに、気道上皮細胞におけるムチン遺伝子 MUC5AC の発現を亢進させ、気道分泌亢進の病態を引き起こすことが明らかとなった。また、このような杯細胞増生や粘液分泌亢進の誘導には EGFR のリン酸化が必須であることから、ことが明らかとなり、COPD における気道分泌亢進の予防あるいは治療に EGFR を標的とした新しい薬剤が有用である可能性が推測された⁶⁾。

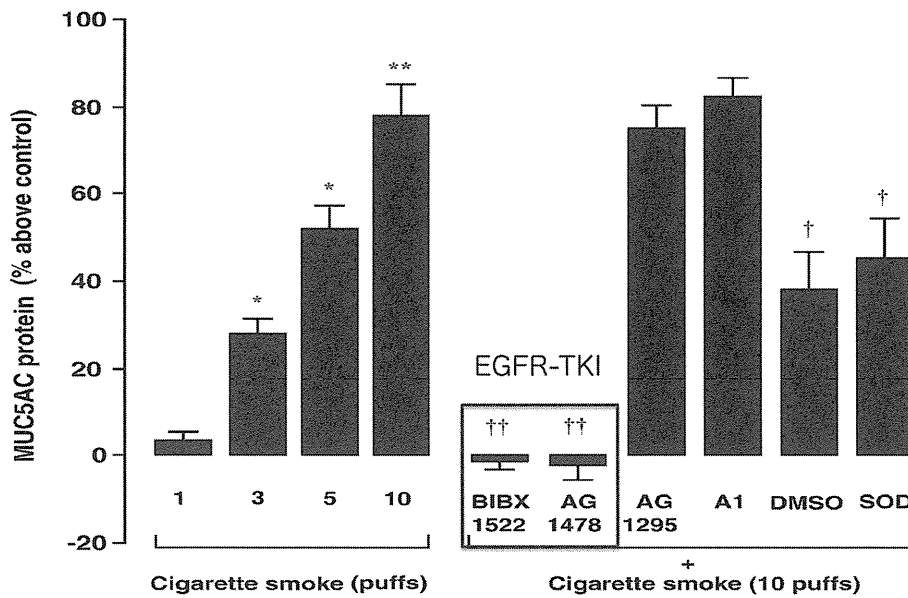


図 4. NCI-H292 細胞における MUC5AC 蛋白質発現。タバコ煙曝露は同蛋白質の発現を用量依存的に亢進させた。またその効果は、BIBX1522 および AG1478 により消失し、DMSO および SOD により部分的に抑制された。

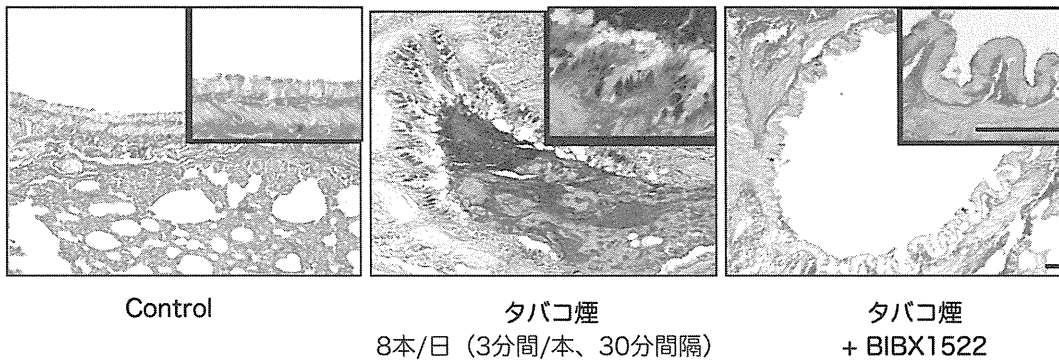


図 5. ラットにタバコ煙曝露を行った際の気管支組織。タバコ煙曝露により杯細胞増生が起こり内腔は粘液によって閉塞された。その効果は BIBX1522 により著明に抑制された。

結 論

COPD 患者でみられる気道粘液の増加には、気道上皮細胞における EGFR のリン酸化が重要な役割を果たしている^{7,8)}。また、MUC5AC などのムチン遺伝子の発現を制御することにより、杯細胞増生を抑制し気道分泌亢進を治療できるものと考えられた。

参考文献

1. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliott M, Buzatsu L, et al : The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 2645 - 2653
2. Henke MO, Shah SA, Rubin BK : The role of airway secretions in COPD : clinical applications. *COPD* 2005 ; 2 : 377 - 390
3. Turner J, Jones CE : Regulation of mucin expression in respiratory diseases. *Biochem Soc Trans* 2009 ; 37 : 877 - 881
4. Thai P, Loukoianov A, Wachi S, Wu R : Regulation of airway mucin gene expression. *Annu Rev Physiol* 2008 ; 70 : 405 - 429
5. Burgel PR, Nadel JA : Epidermal growth factor receptor-mediated innate immune responses and their roles in airway diseases. *Eur Respir J* 2008 ; 32 : 1068 - 1081
6. Lai H, Rogers DF : New pharmacotherapy for airway mucus hypersecretion in asthma and COPD : targeting intracellular signaling pathways. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2010 ; 23 : 219 - 231
7. Boucherat O, Boczkowski J, Jeannotte L, Delacourt C : Cellular and molecular mechanisms of goblet cell metaplasia in the respiratory airways. *Exp Lung Res* 2013 ; 39 : 207 - 216
8. Fahy JV, Dickey BF : Airway mucus function and dysfunction. *N Engl J Med* 2010 ; 363 : 2233 - 2247

CPAP アドヒアランス予測因子としての呼吸不規則性の可能性

藤田 幸男, 山内 基雄, 兎山 紀子

友田 恒一, 吉川 雅則, 木村 弘

奈良県立医科大学内科学第二講座

はじめに

閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (OSAS) では経鼻的持続陽圧呼吸療法 (CPAP) が標準治療とされており, CPAP により自覚症状や併発症のリスク, および死亡率も低下することが明らかになってきている。しかしながら, CPAP の拒否例や中断例が約 25-50% 存在する。CPAP アドヒアランスには人種や年齢, 社会経済的地位, 病気の重症度, 自覚症状の改善度, CPAP による合併症などの複合的要因が関与するといわれている¹⁾ が, 確立された予測因子は存在しない。そこで, 初回 CPAP 装着時の覚醒時安静呼吸不規則性が CPAP アドヒアランスを予測するという仮説に基づき本研究を行った。

対象と方法

- 1) 研究デザイン: Prospective Study
- 2) 対象: 終夜睡眠ポリグラフ (PSG) で OSAS と診断され, CPAP の適応となった連続 79 症例。初期の 36 名を CPAP アドヒアランスの予測因子のカットオフ値を検出する開発群, その後の 43 名を開発群で検出した予測因子の妥当性を検証する Validate 群とした。
- 3) プロトコール: CPAP の導入にあたり, CPAP 治療の意義や機器の取り扱いを十分に説明した。その後 CPAP を装着し, 覚醒下での呼吸を respiratory inductance plethysmography を用いて約 15 分間モニタリングした。全対象において CPAP 圧は 5cmH₂O とした。得られた呼吸波形から一呼吸毎の吸気時間 (inspiration time: Ti), 呼気時間 (expiration time: Te), 一回呼吸時間 (Ti + Te: Ttot), 一回換

気量 (tidal volume: V_T) の変動係数を算出し, CPAP 下覚醒時呼吸不規則性の指標とした。さらに眠気を評価する Epworth sleepiness Scale (ESS), 睡眠の質を評価する Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), 不安・抑うつを評価する Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) スコアを, 質問紙表を用いて評価した。約一ヶ月後の初回外来受診時に, 一ヶ月間の CPAP 使用状況を CPAP 機器に内蔵されているメモリ機能から評価し, CPAP アドヒアランスと CPAP 装着下呼吸不規則性との関連を検討した。1) 使用日数 70% 以上かつ使用日の平均使用時間 4 時間以上, 2) 問診で確認した実睡眠時間 80% 以上の CPAP 使用, の両者を満たすものをアドヒアランス良好群, それ以外をアドヒアランス不良群とした。

結果

1) 開発群

開発群全体では, 年齢 57.5 歳 (48.3-64.0 歳), 男性 32 名, 女性 4 名, BMI 27.3kg/m² (24.0-31.0 kg/m²), AHI 37.1 (30.6-53.3) であった。CPAP アドヒアランス良好群は 18 名, 不良群は 18 名であった (表 1)。両群間では年齢, BMI, AHI および, ESS, HADS, PSQI, 併存症に差は認めなかったが, CPAP アドヒアランス不良群で女性が多かった。Ti, Te の変動係数は両群間で差を認めなかったが, Ttot, V_T の変動係数は CPAP アドヒアランス不良群で有意に高値を示した (図 1)。開発群全症例を用いて CPAP アドヒアランスの良否を分ける V_T の変動係数のカットオフ値を ROC 曲線から求めたところカットオフ値は 34.0 であった (AUC 0.84, p=0.001)。この時の感度は 0.78,

表 1. アドヒアランス別の患者の特徴 (開発群)

	アドヒアランス良好 (n=18)	アドヒアランス不良 (n=18)	p-value
年齢 (歳)	61.5 (48.8-69.3)	54.0 (45.5-61.3)	0.214
性別 (男性/女性)	18/0	14/4	0.034
BMI (kg/m ²)	27.2 (23.9-30.5)	27.6 (24.1-32.3)	0.963
AHI (/hr)	39.8 (30.3-62.2)	35.8 (29.5-47.5)	0.308
ESS	10.5 (5.0-14.3)	7.5 (5.8-12.5)	0.743
PSQI	6.0 (3.8-8.0)	8.0 (4.8-12.2)	0.126
HADS (不安)	2.5 (0-5.0)	3.0 (0.8-5.3)	0.767
HADS (うつ)	3.0 (1.8-6.3)	2.0 (0.8-5.3)	0.126
高血圧症, n (%)	12/18 (66.7%)	11/18 (61.1%)	0.729
心疾患, n (%)	4/18 (22.2%)	3/18 (16.7%)	0.674
脂質異常症, n (%)	10/18 (55.6%)	10/18 (55.6%)	1.000
糖尿病, n (%)	7/18 (38.9%)	6/18 (33.3%)	0.729
脳梗塞の既往, n (%)	4/18 (22.2%)	1/18 (5.6%)	0.148
鼻症状 (問診), n (%)	14/18 (77.8%)	10/18 (55.6%)	0.157

(Unless otherwise indicated, data are median (interquartile range))

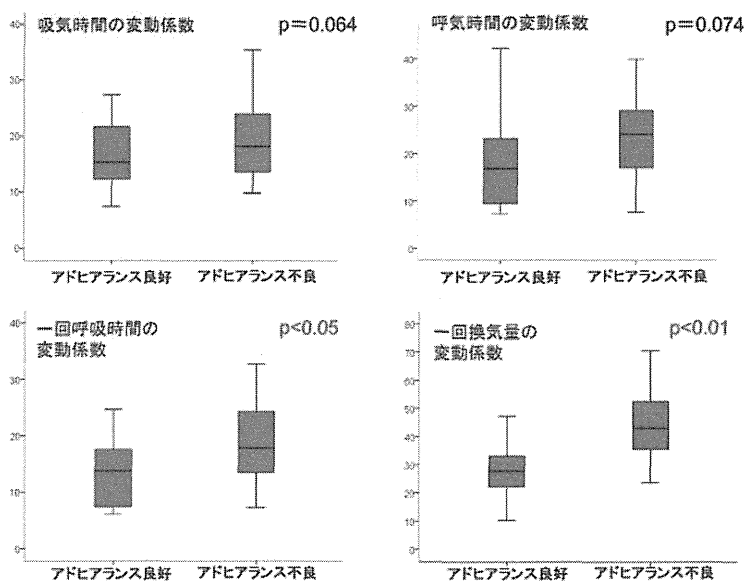


図 1. CPAP 下覚醒時呼吸不規則性指標と CPAP アドヒアランスとの関係

特異度は 0.83 であった。

2) Validate 群

Validate 群全体では、年齢 60 歳 (47.0 歳-69 歳)、男性 35 名、女性 8 名、BMI 28.7kg/m² (25.4-33.3) であった。開発群と Validate 群でこれら患者背景には差を認めなかった。CPAP アドヒアランス良好群は 28 名、不良群は 15 名であった。CPAP アドヒアランス良好 28 名中、CPAP 下覚醒時呼吸不規則性指標である V_T の変動係数 34.0 以上は 9 名、34.0 未満は 19 名、CPAP アドヒアラ

ンス不良 15 名中 V_T の変動係数 34.0 以上は 10 名、34.0 未満は 5 名であった。カイ二乗検定の結果、 $\chi^2 (2) = 4.72, p = 0.03$ と有意であった。

考 察

本研究の結果から初回 CPAP 装着下での覚醒時安静呼吸不規則性が CPAP アドヒアランスを予測しうることが明らかになった。覚醒時安静呼吸が不規則なフェノタイプは、呼吸制御システムが不安定であり、ループゲインが高い一群と考えられ

る。そのため、上気道狭窄を気道内陽圧で防ぐ治療である CPAP では有効性が低いため CPAP アドヒアランスが不良となった可能性が考えられた。

結 論

CPAP 装着下での覚醒時安静呼吸不規則性、特に一呼吸毎の一回換気量の変動係数が CPAP アドヒアランスの独立した予測因子になりうると考えられた。

参考文献

1. Gay P, Weaver T, Loubé D, Iber C : Positive Airway Pressure Task Force ; Standards of Practice Committee; American Academy of Sleep Medicine. Evaluation of positive airway pressure treatment for sleep related breathing disorders in adults. Sleep 29 : 381 - 401, 2006

当科における肥満低換気症候群の臨床的検討

赤柴 恒人^{1,2}, 岡本 直樹², 神津 悠², 伊芸 孔明², 永岡 賢一²
植松 昭仁², 野村奈津子¹, 清藤 晃司², 桂 一仁², 橋本 修²

日本大学医学部睡眠学分野¹, 呼吸器内科学分野²

はじめに

肥満低換気症候群(obesity hypoventilation syndrome: OHS)は著しい肥満と日中の肺胞低換気(高二酸化炭素血症と低酸素血症)及び重症の閉塞型睡眠時無呼吸症候群(Obstructive sleep apnea syndrome: OSAS)を併せ持つ特異な病態である。近年, OHSに関するレビューがたて続けに報告され注目を集めている¹⁻⁴⁾。その理由は, OHSがOSAS全体に占める割合はせいぜい10-20%に過ぎないにもかかわらず, その予後はOHSのないOSAS患者に比べ明らかに悪く, また, 入院などの医療費が有意に増加する傾向にあるため, 医療上の大きな問題となっている点が上げられる⁵⁾。肥満は全世界的に増加傾向にあり, OHSは肥満が増大すれば, その頻度は加速度的に増大することが報告されている。これらの結果は, さらなる医療費の増大につながる可能性を示している。しかし, OHSの本態は未だ解明されているとは言えず, なぜ, 同じ重症OSASでありながら, 一部でのみ肺胞低換気が認められるかについて未だ一定の見解が得られていない。

OHSの発症メカニズムについても多くの要因が挙げられているが, 最近のメタアナリシス⁶⁾によると, 日中の肺胞低換気と関連するのはOSASの重症度, 胸壁・胸郭コンプライアンスの低下, 肥満度が独立して有意な要因であることを報告している。

そこで, 我々は, OSASを疑われて当院の呼吸器内科, 及び睡眠センターを受診し, 睡眠検査(Polysomnography: PSG)によりOSASと確定診断された患者に一般臨床検査および血液ガス分析

を含む精密呼吸機能検査を行ない, OHSの頻度を検討するとともに, OHSとOSASの関連についても検討することを目的とした。

対象と方法

対象は当院呼吸器内科と睡眠センターを受診し, PSG上, Apnea-hypopnea index (AHI) > 5でOSASと確定診断された978例を対象とした。PSGはPhillips社製Allis-4を用いて標準的な方法で行ない, 脳波, 眼電図, 筋電図の他, 口・鼻の流速, 胸腹部の呼吸運動, 心電図, 体位, パルスオキシメーターによる酸素飽和度(SpO₂)を睡眠時に連続的に測定した。これらの結果から, AHI, 平均酸素飽和度(mean SpO₂), 最低酸素飽和度(lowest SpO₂)を算出し, AHI ≥ 5をOSASと診断した。重症度は5 ≤ AHI < 15を軽症, 15 ≤ AHI < 30を中等症, 30 ≤ AHIを重症OSASとした。呼吸機能検査では, スパイログラフィー, 肺気量分画, フローボリューム曲線, 及び血液ガス分析を行なった。OHSの診断は, 厚生省呼吸不全班(栗山班)⁷⁾の定義に従い, Body mass index (BMI) ≥ 30 Kg/m², PaCO₂ > 45 mmHg, AHI ≥ 30/h, 日中の著しい傾眠の全てを満たす症例をOHSと診断した。

結果

対象は男性858例, 女性120例の計978例で, 平均年齢は51.4 ± 13.4歳, 平均Body mass index (BMI)は27.9 ± 5.2 Kg/m²であった(表1)。PSGの結果では, 平均AHIは47.3 ± 25.1, 平均酸素飽和度(SpO₂)は93.4 ± 3.07%, 最低SpO₂は73.3 ± 11.9%であった。平均Epworth Sleepiness Scale

表 1. 患者背景 (1)

年齢	歳	51.4 ± 13.4
性別	M/F	男 858 名 : 女 120 名
AHI	回/hr	47.3 ± 25.1
Mean SpO ₂	%	93.4 ± 3.7
Lowest SpO ₂	%	73.3 ± 11.9
ESS	点	9.5 ± 4.9
CPAP 圧	cmH ₂ O	9.3 ± 3.0
BMI	kg /m ²	27.9 ± 5.2
収縮期血圧	mmHg	133.7 ± 17.2
拡張期血圧	mmHg	86.5 ± 12.0

は 9.5 ± 4.9 点であった。収縮期血圧は 133.7 ± 17.2mmHg, 拡張期血圧は 86.5 ± 12.0mmHg であった。一般臨床検査成績は表 2 に示すように大きな異常は認めなかった。血液ガス分析を含めた呼吸機能検査上も明らかな異常を認めなかった (表 3)。対象例を, OHS 群, 重症 OSAS 群 (AHI ≥ 30), 軽症～中等症 OSAS 群 (5 ≤ AHI < 30) に分類すると各々 94 例, 586 例, 298 例であった。結果的に OHS は全 OSAS 中の 9.6%, 重症 OSAS 中 13.8% を占めた。

OHS 群と重症 OSAS 群との差を検討するため, 両者の比較検討を行った。表 4 に示すように, OHS 群は, 年齢が若く, OSAS の程度が重症で, 日中の眠気が強く, 使用している CPAP の

表 2. 患者背景 (2)

WBC	/μl	6891 ± 1938
RBC	10 ⁴ /μl	474 ± 50
Hb	g/dl	14.8 ± 1.52
PLT	10 ⁴ /μl	25.1 ± 5.9
T-Bil	mg/dl	0.63 ± 0.27
AST	IU/L	28.6 ± 16.3
ALT	IU/L	39.0 ± 32.8
LDH	IU/L	188.7 ± 61.5
γGTP	IU/L	65.1 ± 64.0
T-Chol	mg/dl	207.8 ± 38.4
LDL	mg/dl	121.9 ± 34.2
HDL	mg/dl	49.3 ± 13.0
TG	mg/dl	185.4 ± 129.6
FBS	mg/dl	113.7 ± 33.0
HbA1c	%	5.73 ± 1.05
BUN	mg/dl	14.8 ± 7.7
Cr	mg/dl	0.89 ± 0.98
UA	mg/dl	6.2 ± 1.5

表 3. 患者背景 (3)

%VC	%	111.5 ± 15.8
%FRC	%	101.3 ± 30.0
%TLC	%	103.5 ± 15.4
%FVC	%	106.1 ± 17.2
FEV _{1.0}	ml	3.02 ± 0.77
%FEV _{1.0}	%	99.9 ± 16.7
FEV _{1.0} %	%	76.4 ± 8.1
%MMF	%	80.3 ± 29.3
%PEFR	%	101.2 ± 20.1
%V50	%	69.8 ± 24.6
%V25	%	43.9 ± 20.4
pH		7.406 ± 0.029
PaCO ₂	Torr	43.4 ± 4.1
PaO ₂	Torr	81.7 ± 11.2
HCO ₃ ⁻	mEq/L	26.7 ± 1.9

圧が高く, 肥満傾向が強く, 血圧が高かった。一般臨床検査では, 表 5 に示すように, 血算, 肝機能, 脂質, 血糖, 腎機能のほとんどが OHS 群で障害されていた。呼吸機能検査では, 表 6 に示すように, OHS 群で, %VC, %TLC, %FVC, %FEV_{1.0} が有意に低かったが FEV_{1.0}% には差を認めなかった。血液ガス分析では, OHS 群で高二酸化炭素血症と低酸素血症が有意に認められた。次に, BMI と PaCO₂ を補整して 2 項ロジスティック解析を行なったところ, 表 7 に示すように, 有意な因子として, 年齢, ALT, UA, %VC, %FRC が特定された。

考 察

OHS は, 以前には Pickwick 症候群⁸⁾ と呼ばれ, その特異性で注目されていたが, 近年いくつかのレビューが専門誌に掲載され再び大きな注目を集めている。OHS は著しい肥満と日中の肺胞低換気 (高二酸化炭素血症と低酸素血症), 及び重篤な OSAS の存在により定義されているが, その頻度が 10-20% に関わらずその予後が極めて悪く医療資源の大きな負担となっていることが考えられる。近年の世界的肥満傾向の増大は本症の増加に決定的に寄与しており, BMI の増大により加速度的に OHS の発症頻度が増加することが欧米からの報告で認められている。さらに, そ

表 4. 身体所見及び PSG 所見

項目		OHS 群	OSAS 重症群	p	
例数	名	94	586		
年齢	歳	44.2 ± 12.2	52.0 ± 13.1	0.000	*
性別	M/F	86/8	520/66	0.102	
AHI	回/hr	70.7 ± 18.8	58.1 ± 18.6	0.000	*
Mean SpO ₂	%	89.3 ± 4.9	92.9 ± 3.5	0.000	*
Lowest SpO ₂	%	61.4 ± 12.6	70.8 ± 10.8	0.000	*
ESS	点	11.5 ± 4.5	9.5 ± 4.9	0.000	*
CPAP 圧	cmH ₂ O	12.1 ± 3.2	9.4 ± 2.8	0.000	*
BMI	kg/m ²	34.9 ± 5.0	27.9 ± 4.8	0.000	*
収縮期血圧	mmHg	135.5 ± 19.8	134.6 ± 17.3	0.017	*
拡張期血圧	mmHg	89.9 ± 13.8	87.4 ± 11.8	0.000	*

表 5. 血液検査所見

項目		OHS 群	OSAS 重症群	p	
WBC	/μl	8169 ± 2113	7001 ± 1916	0.000	*
RBC	10 ⁴ /μl	498 ± 55	473 ± 48	0.000	*
Hb	g/dl	15.4 ± 1.5	14.8 ± 1.5	0.001	*
PLT	10 ⁴ /μl	25.4 ± 5.4	25.2 ± 6.2	0.563	
T-Bil	mg/dl	0.55 ± 0.20	0.61 ± 0.26	0.000	*
AST	IU/L	37.1 ± 24.5	29.1 ± 15.9	0.000	*
ALT	IU/L	59.2 ± 44.1	40.3 ± 33.9	0.000	*
LDH	IU/L	206.3 ± 48.7	191.4 ± 72.2	0.000	*
γ GTP	IU/L	76.3 ± 43.3	68.1 ± 65.8	0.009	*
T-Cho	mg/dl	211.5 ± 40.4	210.1 ± 38.0	0.012	*
LDL	mg/dl	126.2 ± 35.4	122.9 ± 34.4	0.131	
HDL	mg/dl	43.7 ± 8.8	47.9 ± 12.3	0.000	*
TG	mg/dl	208.0 ± 119.8	196.4 ± 138.7	0.000	*
FBS	mg/dl	120.6 ± 33.7	115.7 ± 36.1	0.000	*
HbA1c	%	6.43 ± 1.38	5.75 ± 0.98	0.000	*
BUN	mg/dl	14.4 ± 6.2	15.1 ± 9.1	0.265	
Cr	mg/dl	0.81 ± 0.27	0.96 ± 1.24	0.043	*
UA	mg/dl	6.8 ± 1.6	6.3 ± 1.4	0.000	*

表 6. 呼吸機能と血液ガス

項目		OHS 群	OSA 重症群	p	
%VC	%	103.5 ± 15.2	110.4 ± 15.5	0.000	*
%FRC	%	99.3 ± 24.1	98.3 ± 28.0	0.120	
%TLC	%	96.5 ± 14.8	102.3 ± 14.3	0.000	*
%FVC	%	98.8 ± 16.1	104.7 ± 17.0	0.000	*
FEV _{1.0}	ml	2.96 ± 0.79	2.99 ± 0.76	0.224	
%FEV _{1.0}	%	89.4 ± 16.0	99.4 ± 15.8	0.000	*
FEV _{1.0} %	%	76.6 ± 8.8	76.5 ± 7.8	0.851	
%MMF	%	72.9 ± 29.7	80.6 ± 28.9	0.036	*
%PEFR	%	95.4 ± 22.1	101.3 ± 20.2	0.012	*
%V50	%	67.0 ± 26.3	69.8 ± 24.1	0.502	
%V25	%	40.5 ± 20.4	43.8 ± 19.3	0.142	
pH		7.388 ± 0.017	7.410 ± 0.028	0.000	*
PaCO ₂	Torr	48.6 ± 3.4	42.8 ± 3.7	0.000	*
PaO ₂	Torr	74.4 ± 8.5	81.2 ± 11.6	0.000	*
HCO ₃ ⁻	mEq/L	28.5 ± 1.6	26.5 ± 1.87	0.000	*

表 7. OHS と重症 OSAS の比較検討

結果で有意な差を得た項目を因子として、OHS 群と重症 OSAS 群の 2 群を分ける因子を明らかにするため、2 項ロジスティック解析を行った。

	β	p	Exp(β)	95% CI Exp(β)
Age	-0.063	0.021	1.065	1.010 ~ 1.123
ALT	0.018	0.002	1.019	1.007 ~ 1.030
UA	0.408	0.012	1.504	1.095 ~ 2.066
VC%	-0.091	0.000	0.913	0.871 ~ 0.958
FRC%	-0.027	0.008	0.974	0.955 ~ 0.993
BMI	0.660	0.000	1.935	1.554 ~ 2.409
PaCO2	1.083	0.000	2.952	2.142 ~ 4.070

の予後の不良さは明らかで、肺泡低換気のない重症 OSAS 患者の 10 年生存率は 95% 以上であるのに対し OHS 患者の生存率は 80% と有意に低いことが報告されている。しかし、OHS に対する適切な治療（陽圧治療）が行なわれれば、非 OHS 患者と同等まで生存率は上昇することも明らかとなっている。従って、OHS を早期に診断し適切な治療を施すことが臨床的に重要となってくると考えられる。

我々の結果では、OHS が 94 例認められ、その頻度は全 OSAS (978 例) 中の 9.6%、重症 OSAS 例 (586 例) 中の 13.8% であった。これまでの報告では 9 ~ 20% とされており、大きな差異はないと思われた。我々は⁹⁾以前、日本人を対象に $AHI \geq 20$ の中等症以上の OSAS 患者における成績を多施設合同研究において報告しているが、その結果は 9% と欧米人に比しやや低い頻度であった。今回は OSAS の主体を占める $AHI \geq 30$ の重症例で 13.8% とほぼ欧米と同等の結果が得られた。肥満の程度が欧米より軽い日本人 OSAS 患者において 13% もの OHS が存在し、しかも OHS 例が若年であるという結果は、早期治療の重要性を示すものであろう。

OHS と重症 OSAS との単純な比較では、OHS は若年で、肥満度が強く、より OSAS が重症で、一般臨床検査でも肝機能、腎機能、脂質、耐糖能などが障害されていた。この結果は OHS 群の肥満度の高さから予想される結果であろう。BMI は、OHS の 34.9 に対し OSAS は 27.9 であり明ら

かに肥満度に差が認められる。BMI の高い OHS 群は AHI、平均 SpO₂、最低 SpO₂ とともに、重症 SAS 群より重症である。PSG 上の指標で肥満に大きな影響を受けるのは睡眠時の desaturation であるが、最近のメタアナリシスによると、肥満度を一致させると、AHI では差がなくなるが、90% 以下に SpO₂ が低下する時間は OHS が 56% であったのに対し、非 OHS では 19% と、両者に有意差を認め、OHS の発症に睡眠時の desaturation の程度が関与する可能性を示唆している。

呼吸機能成績の比較では、%VC、%FVC、%TLC、%FEV_{1.0} などの肺気量分画が、すべて OHS 群で有意に低下していた。しかし、FEV_{1.0}% は有意差を認めなかった。肥満が肺気量を低下させることはこれまでの報告でも明らかで、呼吸予備量の低下が大きく関連し VC や TLC を低下させるとされている。しかし、OHS 患者と同程度の肥満 OSAS 患者の肺機能を比較した報告では、OHS 患者では、肺コンプライアンスが有意に低く、その結果 FRC が低下すると報告されている。胸郭のコンプライアンスの差はさらに大きく、OHS 群で 0.079L/cmH₂O、肥満群で 0.196L/cmH₂O であるとされている¹⁰⁾。本研究においても肺気量分画のほとんどが OHS 群で低下しており、この拘束性障害は肺-胸郭コンプライアンスに由来するものと考えられた。

肥満と PaCO₂ の影響を取り除くため BMI と PaCO₂ を補整して、両者を比較検討すると、年齢、ALT、尿酸値、%VC、%FRC の 5 項目が両

者を分ける因子として特定された。意外なことに、OSAS の重症度を表す AHI や desaturation の指標である項目は選択されなかった。この結果をみるかぎり OSAS の重症度は OHS 発症の要因である可能性は少ないことになる。年齢が若い程 OHS を発症し易いという結果は、患者の予後を考える上で重要で、早期に適切な治療を行なうべきであろう。一般臨床検査成績では ALT と尿酸値が OHS に関連する因子として特定されたが、この結果が OHS の病態の本質と関連があるかどうかについては更なる検討が必要であろう。BMI と PaCO₂ を補正しても有意な項目として特定されたのが %VC と %FRC であった。肺気量分画の低下は肥満に大きく関連すると考えられるが、我々の結果は、肥満の影響を取り除いてもなお拘束性の換気障害が OHS 発症に関与する可能性を示唆した。我々は、過去に重症な OSAS 患者を対象に、高二酸化炭素血症が拘束性換気障害に関連することを報告しているが¹¹⁾、今回の結果を合わせて考えると、拘束性換気障害の存在が OHS の発症に重要な役割を果たしている可能性が示唆された。

結 論

978 例の OSAS 患者を対象に OHS の頻度を検討したところ、94 例に認められ、全 OSAS 中 9.6%、重症 OSAS 中の 13.8% であった。OHS94 例と重症 OSAS586 例との比較検討では、OHS 群が若く、肥満が強く、OSAS が重症で、血液検査上、肝障害、腎障害、脂質異常、耐糖能異常が多く、肺機能上拘束性障害が強かった。BMI と PaCO₂ を補正して比較検討すると、年齢、ALT、尿酸値、%

VC、%FRC に有意差が認められ、これら因子が OHS 発症に関与する可能性が考えられた。

参考文献

1. Mokhlesi B et al: Assessment and management of patients with obesity hypoventilation syndrome. Proc Am Thorac Soc 5 : 218-225, 2008
2. Mokhlesi B: Obesity hypoventilation syndrome: A state-of-art Review. Respir Care 55 : 1347-1365, 2010
3. Edmond HL et al : Obesity hypoventilation syndrome. A review of epidemiology, pathophysiology, and perioperative consideration. Anesthesiology 117 : 188-205, 2012
4. Borel JC et al: Obesity hypoventilation syndrome: From sleep-disordered breathing to systemic comorbidities and the need to offer combined treatment strategies. Respirology 17 : 601-610, 2012
5. Nowbar S et al : Obesity-associated hypoventilation in hospitalized patients: prevalence, effects, and outcome. Am J Med 116 : 1-7, 2004
6. Kaw R et al : Determinants of hypercapnia in obese patients with obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. Chest 136 : 787-796, 2009
7. 栗山喬之 : 総括報告. 厚生省特定疾患呼吸不全調査研究班平成 9 年度研究報告書, p1-11, 1998
8. Burwell CS et al : Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation: a Pickwickian syndrome. Am J Med 21 (5) : 811-818, 1956
9. Akashiba, T et al : Clinical characteristics obesity-hypoventilation syndrome in Japan: a multi-center study. Intern Med 45 : 1121-1125, 2006
10. Sharp JT et al : The total work of breathing in normal and obese man. J Clin Invest 43 : 728-739, 1964
11. Akashiba T, et al : Determinants of chronic hypercapnia in Japanese men with obstructive sleep apnea syndrome. Chest 121 (2) : 415-421, 2002

生体肝移植後非侵襲的陽圧換気 (NPPV) 装着後に 再挿管となった因子の検討

陳 和夫¹, 荏原 雄一⁴, 江川 裕人⁵, 小賀 徹¹, 八木真太郎³, 飯田 拓³
吉澤 淳³, 山本 一博⁵, 田中 紘一⁶, 上本 伸二³, 三嶋 理晃²

京都大学大学院医学研究科呼吸管理睡眠制御学¹, 同呼吸器内科学², 同肝胆膵・移植外科³, 大津赤十字病院⁴,
東京女子医大⁵, 東京大学大学院医学系研究科アレルギーリウマチ学⁵, 神戸国際医療交流財団⁶

はじめに

肝移植は末期肝疾患の治療法として定着しつつあり¹⁾, 本邦ではドナー不足から生体肝移植が行われることが多い²⁾。肝移植後の呼吸器合併症は予後に影響する重篤な合併症であるが^{3,4)}, 非侵襲的換気 (noninvasive ventilation : NIV) は臓器移植後の呼吸不全の治療に有用であることは明らかにされている⁵⁾。また, NIV 使用後の再挿管は予後悪化に結びつくことが明らかになっているが^{6,7)}, 肝移植後に NIV を使用したときに再挿管になる因子については明らかでない。肝移植後の呼吸器合併症発症患者の予後改善を目的として, NIV 後の再挿管因子の検討を後ろ向きに行った。

対象と方法

1998年8月から2008年6月まで, 京都大学医学部付属病院において, 13歳以上の532例の生体肝移植が行われ, 術後呼吸器合併症の200例に非侵襲的換気 (noninvasive ventilation : NIV) が施行された。200例中21名においてはNIV施行中に再手術が行われたので, 残り179例において検討が行われた。179例中15名においては術前に感染症が合併したため手術は延期され, 感染症がコントロールされた後に手術は施行された。

結果

術前, 術後の患者の状況は表1, 2であった。生体肝移植後患者の経過, NIV導入前後のP/F ratioなどのパラメータの値, 術後合併症は表3

に示されるようであった。NIV装着後再挿管に至らなかった症例と再挿管になった症例の予後は図1であり, NIV後再挿管の予後は明らかに悪かった。再挿管の関連した有意な因子は表4であり, 多変量解析の結果, 術前に感染がありコントロールされたと考えられ手術が行われた事象, ABO血液型不適合, 術後NIV開始時の肺炎の存在が有意な再挿管の因子であった (表5)。また, NIV中断例 (16例) には施行時にNIVに耐えられなかった患者 (9例), 施行中に腹満などにより中止された群 (7例) がみられたが, 開始直後に中止した群に再挿管例が多かった。

考察と結論

NIVは臓器移植後, あるいは白血病などに対する強力な化学療法後に発生しやすい免疫抑制下の呼吸器合併症中の呼吸不全の管理に有効とされるが^{5,8)}, 再挿管例の予後悪化も報告されている^{6,7)}。今回の我々の結果も同様であった (図1)。従って, 再挿管に関連する因子を明らかにする臨床的な意義は大きい, 今回の我々の検討からそれらは術前に感染がありコントロールされたと考えられ, 手術が行われた事象, ABO血液型不適合, 術後NIV開始時の肺炎の存在が有意な再挿管の因子であった (表5)。NIV後の再挿管患者の予後は悪いので, これら3因子を持った患者の術後NIV使用には注意が必要である。本結果は *PLoS One* 2013; 8:e81417 に発刊された⁹⁾。

Table 1. Operative and postoperative status of 179 recipients of NIV

	Overall (n = 179)	Reintubation (n = 43)	NIV Success (n = 136)	p value
ABO Incomptible	45 (25.1)	17 (39.5)	28 (20.6)	0.01
APACHE II	16.4 ± 4.3	18.5 ± 4.8	15.7 ± 3.9	0.0001
Postoperative data:				
Hb (g/dl)	9.4 ± 1.8	8.7 ± 1.6	9.6 ± 1.8	0.005
Total bilirubin (mg/dl)	7.3 ± 7.2	11.8 ± 9.4	5.8 ± 5.7	< 0.0001
CRP (mg/dl)	4.3 ± 3.6	5.6 ± 4.0	3.9 ± 3.4	0.005
Na (mEq/l)	135.7 ± 4.6	134.1 ± 4.4	136.1 ± 4.6	0.01
HR (beats per minute)	92 ± 18	100 ± 19	89 ± 17	0.0009
RR (beats per minute)	19 ± 8	22 ± 8	18 ± 7	0.008
Reintubation before NIV	19 (10.6)	9 (20.9)	10 (7.4)	0.02
Extubation (days)	3.4 ± 5.3	6.6 ± 8.1	2.4 ± 3.5	< 0.0001
From Extubation to NIV (days)	2.7 ± 7.7	2.9 ± 7.9	2.6 ± 6.3	0.80
Reasons for NIV:				
PaO ₂ /F ₁ O ₂ ≤ 250	95 (53.1)	20 (46.5)	75 (55.1)	0.32
PaCO ₂ ≥ 45 Torr	40 (22.3)	9 (20.9)	31 (22.8)	0.80
Pneumonia on NIV	24 (13.4)	12 (27.9)	12 (8.8)	0.001
Respiratory rate ≥ 25/min	28 (15.6)	11 (25.6)	17 (12.5)	0.04
Atelectasis	31 (17.3)	4 (9.3)	27 (19.9)	0.11
Massive pleural effusion	96 (53.6)	25 (58.1)	71 (52.2)	0.50
Other reasons	27 (15.1)	8 (18.6)	19 (14.0)	0.46
Settings of NIV:				
Mode (S/T/ST)	1/1/177	0/1/42	1/0/135	0.17
IPAP (cmH ₂ O)	8.8 ± 1.5	9.0 ± 1.6	8.7 ± 1.5	0.26
EPAP (cmH ₂ O)	4.6 ± 1.3	4.2 ± 0.5	4.3 ± 0.6	0.54
Amount of oxygen (l/min)	8.8 ± 3.4	9.7 ± 3.2	8.5 ± 3.4	0.04

mean ± SD or number (%) Abbreviations: APACHE II, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; Hb, hemoglobin; CRP, C reactive protein; Na, sodium; HR, heart rate; RR, respiratory rate; NIV, noninvasive ventilation; LDLT, living-donor liver transplantation; PaO₂, partial pressure of arterial oxygen; F₁O₂, fraction of inspired oxygen; PaCO₂, partial pressure of arterial carbon dioxide; S, spontaneous; T, timed; ST, spontaneous and timed; IPAP, inspiratory positive airway pressure; EPAP, expiratory positive airway pressure.

Table 2. Preoperative characteristics of 179 recipients of NIV

	Overall (n = 179)	Reintubation (n = 43)	NIV Success (n = 136)	p value
Male	92 (51.4)	19 (44.2)	73 (53.7)	0.28
Age (years)	48.2 ± 13.2	48.7 ± 12.5	44.3 ± 15.7	0.19
Underlying disease: Hepatitis B or C, PBC, Fulminant hepatitis and others				0.13
Preoperative status:				
Residence in ICU with intubation before LT	23 (12.8)	11 (25.6)	12 (8.8)	0.004
Child-Pugh (points)	10.3 ± 2.0	10.8 ± 2.0	10.1 ± 1.9	0.06
MELD score	24.2 ± 11.0	28.1 ± 12.1	22.9 ± 10.3	0.006
Chest X-ray abnormality:	37 (20.7)	13 (30.2)	24 (17.6)	0.08
Controlled pre-OP infections	15 (8.4)	8 (18.6)	7 (5.1)	0.01

mean ± SD or number (%).

Abbreviations: ICU, Intensive Care Unit; LT, liver transplantation; MELD, model for end-stage liver disease; pre-OP, preoperative.

Table 3. Outcome of 179 hospitalized recipients of NIV

	Overall (n = 179)	Reintubation (n = 43)	NIV Success (n = 136)	p value
PaO ₂ /F ₁ O ₂ before NIV	255 ± 114	263 ± 125	252 ± 110	0.60
PaO ₂ /F ₁ O ₂ after NIV	328 ± 117	301 ± 120	338 ± 115	0.07
PaCO ₂ before NIV	41 ± 7	41 ± 7	42 ± 7	0.55
PaCO ₂ after NIV	41 ± 6	41 ± 7	42 ± 6	0.33
NIV intolerant	16 (8.9)	7 (16.3)	9 (6.6)	0.06
Could not tolerate NIV	9 (5.0)	5 (11.6)	4 (2.9)	0.04
Suspended NIV due to complications	7 (3.9)	2 (4.7)	5 (3.7)	0.99
Hospital mortality, due to:	30 (16.8)	22 (51.2)	8 (5.9)	< 0.0001
Respiratory complications	14 (7.8)	11 (25.6)	3 (2.2)	< 0.0001
Pneumonia	9 (5.0)	8 (18.6)	1 (0.7)	< 0.0001
Aspergillosis	3 (1.7)	2 (4.7)	1 (0.7)	0.56
Hemorrhage	2 (1.1)	1 (2.3)	1 (0.7)	0.42
Others:	16 (8.9)	11 (25.6)	5 (3.7)	< 0.0001
Graft failure	6 (3.4)	2 (4.7)	4 (2.9)	0.63
Cerebral diseases	2 (1.1)	1 (2.3)	1 (0.7)	0.42
Sepsis	4 (2.2)	4 (9.3)	0	0.003
Gastrointestinal bleeding	4 (2.2)	4 (9.3)	0	0.003
Hospitalization (days)	75.5 ± 63.8	103.6 ± 98.0	66.7 ± 45.2	0.0008
ICU stay (days)	9.2 ± 11.1	19.7 ± 15.7	5.9 ± 6.4	< 0.0001
Duration of NIV (days)	13.4 ± 14.3	6.3 ± 6.6	15.6 ± 15.3	0.0001
Postoperative infections	89 (49.7)	36 (83.8)	53 (39.0)	< 0.0001
Respiratory	47 (26.3)	32 (74.4)	15 (11.0)	< 0.0001
Others	66 (36.7)	21 (48.8)	45 (33.1)	0.06
Reoperation	49 (27.3)	21 (48.8)	28 (20.6)	0.0003
HAT	5 (2.8)	2 (4.7)	3 (2.2)	0.60
Biliary leak	12 (6.7)	4 (9.3)	8 (5.9)	0.49
Acute cellular rejection	28 (15.6)	6 (14.0)	22 (16.2)	0.81
Ileus	4 (2.2)	0	4 (2.9)	0.57
ARF after LT	15 (8.4)	5 (11.6)	10 (7.4)	0.36

mean ± SD or number (%).

Abbreviations: NIV, noninvasive ventilation; PaO₂, partial pressure of arterial oxygen; F₁O₂, fraction of inspired oxygen; PaCO₂, partial pressure of arterial carbon dioxide; NIV, noninvasive ventilation; ARDS, Acute Respiratory Distress Syndrome; ICU, Intensive Care Unit; HAT, hepatic artery thrombosis; ARF, acute renal failure; LT, liver transplantation.

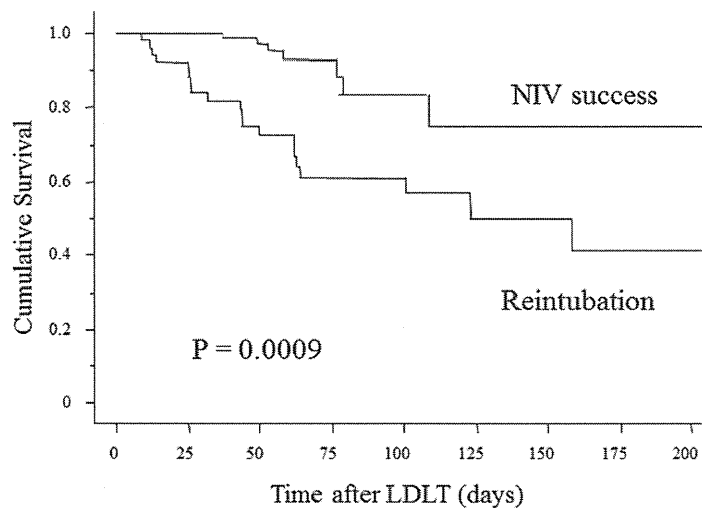


Figure 1. Survival curve following LDLT in NIV success group and reintubation group. Patients who failed NIV had a significantly poorer prognosis (p = 0.0009). Abbreviations: LDLT, living-donor liver transplantation; NIV, noninvasive ventilation.

Table 4. Univariate analysis of factors related to reintubation

	OR	95 % CI	p value
Preoperative status			
Residence in ICU with intubation before LDLT	3.6	1.4 to 8.8	0.006
MELD score	1.0	1.0 to 1.1	0.008
Comorbidity			
Controlled preoperative infectious disease	4.2	1.4 to 12.4	0.009
Operative status			
ABO compatibility			
Incompatible	2.5	1.2 to 5.3	0.01
Postoperative status			
APACHE II	1.2	1.1 to 1.3	0.0004
Hb	0.7	0.6 to 0.9	0.007
Serum total bilirubin	1.1	1.1 to 1.2	< 0.0001
Serum CRP	1.1	1.0 to 1.2	0.008
Serum Na	0.9	0.8 to 1.0	0.02
HR	1.0	1.0 to 1.1	0.002
RR	1.1	1.0 to 1.1	0.01
Reintubation before NIV	3.3	1.3 to 1.9	0.02
Extubation days	1.2	1.1 to 1.9	0.0006
Criteria for NIV			
Postoperative pneumonia on NIV	4.0	1.6 to 9.8	0.002
Respiratory rate \geq 25 breaths/min	2.4	1.0 to 5.7	0.04
NIV setting			
Oxygen flow (l/min)	1.1	1.0 to 1.2	0.04

Abbreviations: OR, Odds ratio; 95 % CI, 95 % Confidence Interval; ICU, Intensive Care Unit; LDLT, living-donor liver transplantation; MELD, model for end-stage liver disease; APACHE II, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; Hb, hemoglobin; CRP, C reactive protein; Na, sodium; HR, heart rate; RR, respiratory rate; NIV, noninvasive ventilation.

doi: 10.1371/journal.pone.0081417.t004

Table 5. Multivariate forward logistic regression analysis for reintubation

	OR	95 % CI	p value
Controlled preoperative infectious disease	8.9	1.6 to 48.1	0.01
ABO compatibility: Incompatible	4.5	1.5 to 13.4	0.007
Postoperative pneumonia on NIV	3.3	1.0 to 11.0	0.004
R square of the model			0.299

Abbreviations: OR, Odds ratio; 95 % CI, 95 % Confidence Interval; NIV, noninvasive ventilation.

参考文献

- Müllhaupt B, Dimitroulis D, Gerlach JT, Clavien PA: Hot topics in liver transplantation: organ allocation—extended criteria donor—living donor liver transplantation. *J Hepatol* 2008 ; 48 : S58–67
- Tanaka K, Ogura Y, Kiuchi T, Inomata Y, Uemoto S, et al: Living donor Liver transplantation: Eastern experiences. *HPB (Oxford)* 2004 ; 6 : 88–94
- Singh N, Gayowski T, Wagener MM, Marino IR: Pulmonary infiltrates in liver transplant recipients in the intensive care unit. *Transplantation* 1996 ; 62 : 1138–44
- Hasegawa S, Mori K, Inomata Y, Murakawa M, Yamaoka Y, et al: Factors associated with postoperative respiratory complications in pediatric liver transplantation from living-related donors. *Transplantation* 1996 ; 62 : 943–7
- Antonelli M, Conti G, Bufi M, Costa MG, Lappa A, et al: Noninvasive ventilation for treatment of acute respiratory failure in patients undergoing solid organ transplantation: a randomized trial. *JAMA* 2000 ; 283 :

235-41

6. Adda M, Coquet I, Darmon M, Thiery G, Schlemmer B, et al : Predictors of noninvasive ventilation failure in patients with hematologic malignancy and acute respiratory failure. *Crit Care Med* 2008 ; 36 : 2766-72
7. Confalonieri M, Calderini E, Terraciano S, Chidini G, Celeste E, et al : Noninvasive ventilation for treating acute respiratory failure in AIDS patients with *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Intensive Care Med* 2002 ; 28 : 1233-8
8. Hilbert G, Gruson D, Vargas F, Valentino R, Gbikpi-Benissan G, et al : Noninvasive ventilation in immune-suppressed patients with pulmonary infiltrates, fever, and acute respiratory failure. *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 481-7
9. Chihara Y, Egawa H, Oga T, et al : Predictive factors for reintubations following noninvasive ventilation in patients with respiratory complications after living donor liver transplantation. *PLoS One* 2013 ; 8 : e81417

閉塞型睡眠時無呼吸と脂肪肝の関連の検討

陳 和夫¹, 外山 善朗², 久保 武³, 濱田 哲², 東 正徳², 村瀬 公彦²
原田 有香⁴, 荏原 雄一⁵, 人見 健文⁶, 小賀 徹¹, 三嶋 理晃²

京都大学大学院医学研究科呼吸管理睡眠制御学¹, 同呼吸器内科学², 同放射線医学³, 同臨床病態検査学⁶,
関西電力病院呼吸器内科⁴, 大津赤十字病院呼吸器内科⁵

はじめに

脂肪肝は世界で最も頻度の高い進行性の慢性肝疾患である¹⁾。脂肪肝の主な原因に内臓脂肪の蓄積があるが²⁾, 内臓脂肪は閉塞型睡眠時無呼吸 (OSA) とも関連することが報告されている³⁾。また近年では, OSA と脂肪肝の関連が示唆されている^{4,5)}。しかし, 脂肪肝と OSA はいずれも内臓脂肪の影響を受けるため, これらの直接的な関連についてはいまだ不明な点が多い。一方, OSA の予後や脂肪肝の疫学, 体脂肪の分布には, いずれも性差があることが知られている^{1,2,6)}。

対象と方法

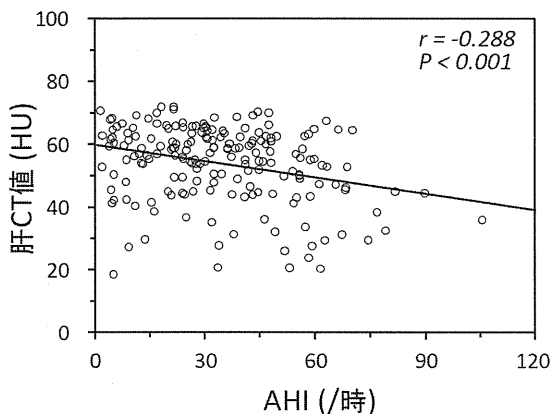
2008年10月から2010年8月の間にOSAの疑いで当院に入院し, ポリソムノグラフィー (PSG) 検査と腹部CT検査を受けた成人被験者250名(男性188名, 女性62名)を対象とした。肝臓の脂

肪蓄積量は肝臓のCT値と逆相関することが知られており, 12肝区域のCT値の平均を用いて肝脂肪含量を評価した。臍レベルのCT画像を用いて腹部の内臓脂肪および皮下脂肪の面積を測定し, 採血は終夜PSG検査後の早朝空腹時に実施した。解析は男女別に行い, さらに内臓脂肪蓄積の影響を考慮に入れるため, 内臓肥満(内臓脂肪面積 $\geq 100\text{cm}^2$)の有無で層別化した。

結果

無呼吸低呼吸指数(AHI)は男性において肝CT値と逆相関していたが, 女性では有意な相関を認めなかった(図1)。年齢, 体格指数(BMI), 血圧, 飲酒量, AHIおよびその他のOSA指標, 眠気, 内臓脂肪および皮下脂肪, 血清脂質値, 空腹時血糖およびインスリン抵抗性(HOMA-IR)を用いた多変量解析では, 男性でも女性でもOSA指標と肝CT値の間に独立した関連は認めら

A. 男性(188名)



B. 女性(n=62名)

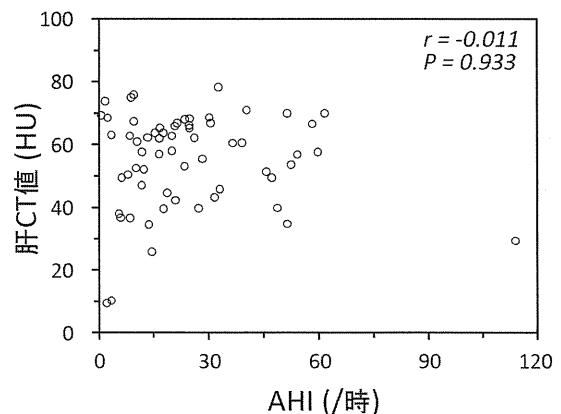
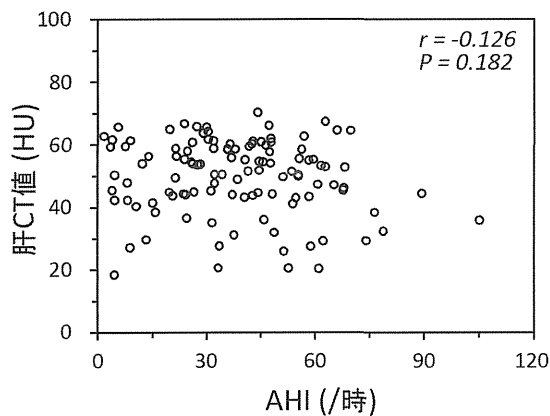


図1. 肝CT値とAHIの相関の男女による違い

A. 内臓肥満あり (113名)



B. 内臓肥満なし (75名)

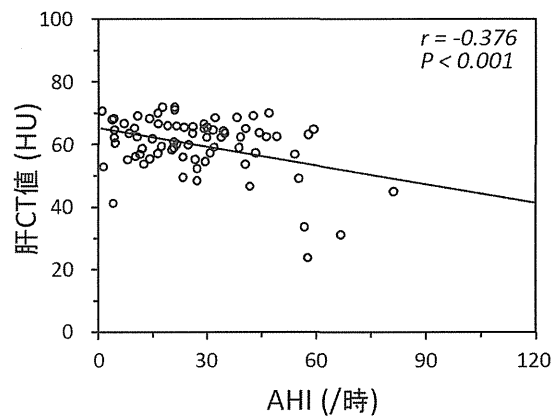
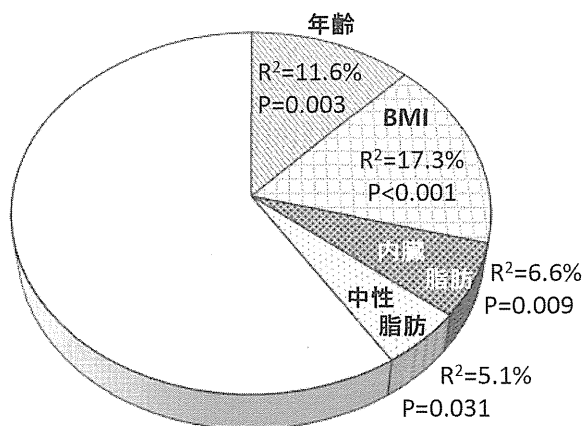


図2. 男性における、内臓肥満の有無による肝CT値とAHIの相関の違い

A. 内臓肥満あり (113名)



B. 内臓肥満なし (75名)

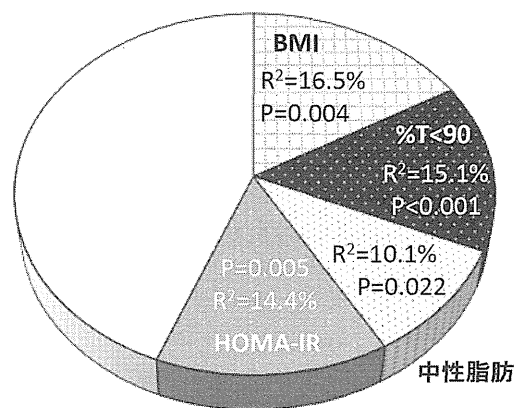


図3. 男性の肝CT値に関するステップワイズ多変量解析モデル

れなかった。

内臓肥満の有無で層別化すると、内臓肥満のない男性ではBMI ($R^2 = 16.5\%$)、HOMA-IR ($R^2 = 14.4\%$)、血清中性脂肪値 ($R^2 = 10.1\%$)に加え、全睡眠時間中の酸素飽和度90%以下時間 (%T<90, $R^2 = 15.1\%$)が肝CT値と独立に関連していた(図3)。女性および内臓肥満男性では、%T<90を含むOSAの指標と肝CT値の間に独立した関係は認められなかった。

考 察

今回我々は、体脂肪の中でも特に脂肪肝やOSAと病態的関連が強いと考えられる内臓脂肪

に着目し、内臓肥満のない場合に肝CT値で評価された肝脂肪含量とOSAによる夜間の低酸素血症(%T<90)が関連すること、さらにその関連は男性のみで認められることを示した。

これまでいくつかの報告で外科手術を要した病的肥満患者におけるOSAと脂肪肝の関係が検討されているが、いずれも肝脂肪含量とOSAの関連は見いだせなかったとしている^{4,5)}。またOSAの病態を模した動物実験では肝脂肪含量の増加が認められたが、その検出には痩せマウスに比べ肥満マウスにおいて、より長い期間が必要であった^{7,8)}(5日間 vs. 12週間)。これらの報告からは肝脂肪含量とOSAの関連は肥満に影響され

ることが示唆される。一方、性別は重症 OSA 患者の予後⁶⁾ や脂肪肝の罹患率^{1,2)}、内臓脂肪を含む体脂肪の分布^{1,2)} に影響することが知られており、OSA と脂肪肝の関係を検討する上でも性別が重要な因子であると推測される。今回の結果は、OSA が独立して肝脂肪含量と関連するだけでなく、その関連が内臓脂肪蓄積の程度や性別に影響をうけることを初めて示すものである。

OSA による肝臓の脂肪蓄積の原因として、肝臓において HIF-1 α を起点とする中性脂肪合成経路が低酸素刺激により活性化する機序が考えられている^{7,8)}。さらに OSA 患者では、中性脂肪合成の材料となる血中遊離脂肪酸が増加することが報告されている⁹⁾。一方、遊離脂肪酸の主要な供給源は内臓脂肪であり¹⁰⁾、今回の結果はこれらの相互関係を反映している可能性がある。内臓脂肪に比べ OSA の影響は大きいものではないかも知れないが、肝臓の脂肪蓄積は少量でも肝障害的とされており¹⁾、脂肪肝の初期治療の一つとして OSA の治療も重要であると考えられる。

結 論

OSA による低酸素血症は非内臓肥満男性の脂肪肝の危険因子であり、このような患者において OSA および低酸素血症を治療することは脂肪肝予防の観点からも重要であると思われる。

参考文献

1. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH: Nonalcoholic steatohepatitis: Summary of an AASLD Single Topic

Conference. *Hepatology*. 2003 ; 37 : 1202-1219

2. Tiniakos DG, Vos MB, Brunt EM: Nonalcoholic fatty liver disease: Pathology and pathogenesis. *Annu Rev Pathol*. 2010 ; 5 : 145-171

3. Chin K, Shimizu K, Nakamura T, et al: Changes in intra-abdominal visceral fat and serum leptin levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome following nasal continuous positive airway pressure therapy. *Circulation*. 1999 ; 100 : 706-712

4. Polotsky VY, Patil SP, Savransky V, et al: Obstructive sleep apnea, insulin resistance, and steatohepatitis in severe obesity. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 ; 179 : 228-234

5. Aron-Wisnewsky J, Minville C, Tordjman J, et al: Chronic Intermittent Hypoxia is a Major Trigger for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Morbid Obese. *J Hepatol*. 2012 ; 56 : 225-233

6. Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL, et al: Sleep-disordered breathing and mortality: A prospective cohort study. *PLoS Med*. 2009 ; 6 : e1000132

7. Li J, Thorne LN, Punjabi NM, et al: Intermittent hypoxia induces hyperlipidemia in lean mice. *Circ Res*. 2005 ; 97 : 698-706

8. Li J, Grigoryev DN, Ye SQ, et al: Chronic intermittent hypoxia upregulates genes of lipid biosynthesis in obese mice. *J Appl Physiol*. 2005 ; 99 : 1643-1648

9. Barceló A, Piérola J, De La Peña M, et al. Free fatty acids and the metabolic syndrome in patients with obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2011 ; 37 : 1418-1423

10. Donnelly KL, Smith CI, Schwarzenberg SJ, et al: Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest*. 2005 ; 115 : 1343-1351