

全体対象者の 29%が膝関節痛を、42%が腰痛を有していると回答した。両方を有していると回答したのは全体の 17.6%であった。膝関節痛および腰痛ともに独立して短時間睡眠(膝関節痛: オッズ比(OR) =1.19,  $p<0.01$ ; 腰痛: OR =1.13,  $p=0.01$ )と睡眠の質の悪化(膝関節痛: OR =1.22,  $p<0.01$ ; 腰痛; OR =1.57,  $p<0.01$ )との相関を認めた。さらに、膝関節痛・腰痛の両方を有している対象者では、短時間睡眠((OR =1.40,  $p<0.01$ ) および睡眠の質の悪化(OR =2.17,  $p<0.01$ )へのリスクが上昇していた。膝関節痛・腰痛ともに重症度が増すにつれ短時間睡眠・睡眠の質の悪化へのリスクは上昇していた。

#### D. 考察

一般人口において、膝関節痛および腰痛を有する者の割合が極めて高いことが判明した。さらに、それらが相加的に睡眠時間の短縮および睡眠の質の悪化と関連していることも明らかとなった。膝関節痛の程度および腰痛の程度を質問票を用いてスコア化したか、重症度が高まる(痛みが強くなる)につれて睡眠時間・睡眠の質との関連も強くなっていくという結果であった。本研究は横断研究であり、膝関節痛および腰痛と睡眠障害の間に存在する因果関係については明確に言及できないが、これらの痛みが睡

眠障害の一因となっている可能性が考えられた。一般臨床において睡眠不足を訴える患者においては、膝関節痛・腰痛に関する聞き取りを行い、可能であればこれらの痛みに対して治療的介入を行うことが適切な睡眠時間を確保し、ひいては生活習慣病の発症・悪化を予防する対策となる可能性が示唆された。

#### E. 結論

膝関節痛・腰痛は一般人口に頻度の高い症状であり、これらは相加的に睡眠障害のリスクを上昇させる。睡眠障害の原因を考えるうえで、これらの痛みを複合的に考慮・評価する必要があることが示された。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

Murase K, Tabara Y, Ito H, Kobayashi M, Takahashi Y, Setoh K, Kawaguchi T, Muro S, Kadotani H, Kosugi S, Sekine A, Yamada R, Nakayama T, Mishima M, Matsuda S, Matsuda F, Chin K. Knee pain and low back pain additively disturb sleep in the general population: a cross-sectional analysis of the Nagahama Study. PLoS One 2015;10:e0140058.

**非侵襲的人工換気にて管理中の不穏患者に対する鎮静の役割：3次救急病院における実臨床**

陳 和夫

京都大学大学院医学研究科 呼吸管理睡眠制御学講座 特定教授

研究要旨

鎮静はしばしば非侵襲的人工換気（以下 NIV）にて管理中の不穏患者に必要となるが、実臨床での報告は少ない。この研究は3次救急病院での実臨床において、NIVにて管理中の不穏患者に対する鎮静の効果と安全性を評価することが目的である。2007年5月から2012年5月まで急性呼吸不全のためNIVにて管理され、鎮静を受けた患者を後ろ向きに評価した。臨床背景、鎮静剤、鎮静失敗率、合併症を1)鎮静方法（間欠投与のみ、間欠投与から持続投与に移行、持続投与のみ）、2)コードステータス（DNIか非DNI）に応じて評価した。NIVで管理された3506人のうち、120人（3.4%）が解析対象となり、72人（60%）は間欠投与のみ、37人（31%）は間欠投与から持続投与に移行、11人（9%）は持続投与のみであった。48%の患者では基礎疾患がARDS/ALIもしくは間質性肺炎急性増悪であった。非DNI患者（39人）では、持続投与で鎮静を受けている患者において不穏のために挿管を要した患者はおらず、DNI患者（81人）では、96%がNIVを継続することができた。PaCO<sub>2</sub>の変化やDNI患者での死亡率は間欠投与群と比較して持続投与群で有意に高かった。熟練した病院において、RASSをもとにしてNIV管理中に鎮静を行うことは、NIV治療のエビデンスが乏しい疾患であっても、不穏患者のNIV失敗を避けられる可能性がある。しかし持続投与においては、高炭酸ガス血症を増悪させ、死亡率を増加させる可能性があることに注意しなければならない。NIV治療の成績を改善させることにおける鎮静の役割を明らかにするために、より大規模な研究が必要である。

共同研究者

松本健、富井啓介、立川良、大塚浩二郎、永田一真、大塚今日子、中川淳、三嶋理晃

A. 研究目的

鎮静はしばしばNIVにて管理中の不穏患者に必要となるが、実臨床での報告は少ない。この研究は3次救急病院での実臨床において、NIVにて管理中の不穏患者に対する鎮静の効果と安全性を評価することが目的である。

2007年5月から2012年5月まで急性呼吸不全のためNIVにて管理中の鎮静を受けた患者を後ろ向きに評価した。鎮静レベルはRASSによって管理された。臨床背景、鎮静剤、鎮静失敗率、合併症を1)鎮静方法（間欠投与のみ、間欠投与から持続投与に移行、持続投与のみ）、2)コードステータス（DNIか非DNI）に応じて評価した。

B. 研究方法

### C. 研究結果

NIV で管理された 3506 人のうち、120 人(3.4%) が解析対象となった。鎮静は 72 人(60%) で間欠投与のみ、37 人(31%) で間欠投与から持続投与に移行、11 人(9%) で持続投与のみであった。48%の患者の基礎疾患は、NIV 治療のエビデンスが乏しい ARDS/ALI もしくは間質性肺炎急性増悪であった。非 DNI 患者(39 人)では、持続投与で鎮静を受けている患者において不穏のために挿管を要した患者はおらず、DNI 患者(81 人)では、96%が NIV を継続することができた。PaCO<sub>2</sub> の変化(6.7 ± 15.1mmHg vs. -2.0 ± 7.7mmHg, *P* = 0.028)や DNI 患者での死亡率(81% vs. 57%, *P* = 0.020) は間欠投与群と比較して、持続投与群で有意に高かった。

### D. 考察

過去の NIV 管理中の不穏患者に対する鎮静の報告は、ICU において、かつ NIV 治療のエビデンスが高い疾患に限って行われてきた。しかし実臨床の現状とは異なっており、本研究において NIV 管理中の不穏患者に対する、実臨床における鎮静の実情を示すことができた。DNI 患者では NIV 管理の失敗は致命的となるためその継続が必要であり、不穏患者における鎮静は重要である。一方、非 DNI 患者では NIV 管理が奏功しなかった場合、気管挿管後の侵襲的人工換気が可能であり、特に NIV 治療のエビデンスが乏しい疾患においては鎮静による NIV 管理の継続に固執すべきではない。状態悪化時に持続鎮静が緩和的に用いられている影響は考えられるが、持続投与群の方が死亡率が高値であり、鎮静薬の持続投与を行うに当たり留意する必要がある。

### E. 結論

熟練した病院において、RASS をもとにして NIV 管理中に鎮静を行うことは、NIV 治療のエビデンスが乏しい疾患であっても、不穏患者の NIV の失敗を避けられる可能性がある。しかし、持続投与においては、高炭酸ガス血症を増悪させ、死亡率を増加させる可能性があることに注意しなければならない。NIV 治療の成績を改善させることにおける鎮静の役割を明らかにするために、より大規模な研究が必要である。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

Matsumoto T, Tomii K, Tachikawa R, Otsuka K, Nagata K, Otsuka K, Nakagawa A, Mishima M, Chin K. Role of sedation for agitated patients undergoing noninvasive ventilation: clinical practice in a tertiary referral hospital. *BMC Pulm Med* 2015;15:71.

**COPD 患者における長期非侵襲的換気療法中に動脈血二酸化炭素分圧を  
安定させることの重要性**

陳 和夫

京都大学大学院医学研究科 呼吸管理睡眠制御学講座 特定教授

研究要旨

COPD（慢性閉塞性肺疾患）患者において、長期 NIV（非侵襲的換気療法）中の PaCO<sub>2</sub>（動脈血二酸化炭素分圧）の変化が、NIV の継続率にどのような影響を与えるのかは明らかではない。そこで本研究では、COPD 患者において、長期 NIV 中の PaCO<sub>2</sub> の変化のパターンと NIV 使用の継続性との関係を明らかにすることを目的とした。NIV を開始した COPD 患者を後ろ向きに評価した。少なくとも 2 回 6 か月間隔の PaCO<sub>2</sub> のデータのある患者に、PaCO<sub>2</sub> の経年変化を単変量回帰法で決定した。さらに、NIV の継続を主要アウトカムとして、その予測因子を、多変量解析で求めた。37 人が解析対象となり、19 人が NIV 使用を中断した。PaCO<sub>2</sub> は、19 人の患者で若干上昇し（1 群、<2mmHg/年）、18 人の患者で大きく上昇した（2 群、>2mmHg/年）。多変量解析では、PaCO<sub>2</sub> の経年変化が小さいほど(p=0.009)、そして、NIV 開始後 6 か月の PaCO<sub>2</sub> が小さいほど(p=0.03)、NIV 継続の可能性と有意に関連していた。2 年と 5 年の NIV 継続の可能性は、1 群では 89%と 66%、2 群では 78%と 32%であった。これらのことから、NIV 開始後数ヶ月は、PaCO<sub>2</sub> のレベルを低くして、長期 NIV 治療を通して PaCO<sub>2</sub> を安定させることが、NIV の継続率の改善に重要であると考えられた。

共同研究者

坪井知正、小賀徹、角謙介、町田和子、大井元晴

A. 研究目的

ここ 30 年の間に、在宅 NIV（非侵襲的換気療法）は、慢性高二酸化炭素性換気不全患者で使用が拡大している。COPD（慢性閉塞性肺疾患）患者において、長期 NIV 中の PaCO<sub>2</sub>（動脈血二酸化炭素分圧）の変化が、NIV の継続に与える影響は明らかではない。そこで今回、COPD 患者において、長期 NIV 中に PaCO<sub>2</sub> の変化のどのようなパターンが NIV 使用の継続に適しているのか明らかにするのを目的とし

た。

B. 研究方法

1990 年 6 月から 2007 年 8 月に国立病院機構京都病院もしくは京大病院で NIV を開始した COPD 患者を後ろ向きに評価した。少なくとも 2 回 6 か月間隔の PaCO<sub>2</sub> のデータのある患者に、PaCO<sub>2</sub> の経年変化を単変量回帰法で決定した。そして、NIV の

継続を主要アウトカムとして、その予測因子を、多変量解析で求めた。

#### C. 研究結果

37 人が解析対象となり、19 人が NIV 使用を中断した。PaCO<sub>2</sub> は、19 人の患者で若干上昇し（1 群、<2mmHg/年）、18 人の患者で大きく上昇した（2 群、>2mmHg/年）。多変量解析では、PaCO<sub>2</sub> の経年変化が小さいほど(p=0.009)、そして、NIV 開始後 6 か月の PaCO<sub>2</sub> が小さいほど(p=0.03)、NIV 継続の可能性と有意に関連していた。2 年と 5 年の NIV 継続の可能性は、1 群では 89%と 66%、2 群では 78%と 32%であった。

#### D. 考察

長期 NIV 開始後、PaCO<sub>2</sub> は COPD 患者の多くで徐々に上昇したが、これは、慢性的に高二酸化炭素血症を許容する調節機構が長期 NIV 使用患者で起こっていることを示唆している。また、PaCO<sub>2</sub> の経年変化の小さい患者が有意に NIV の継続率が高値であり、また NIV 開始後の PaCO<sub>2</sub> が低いことも予後に重要な因子であった。長期 NIV の間、PaCO<sub>2</sub> を調節することが予後を改善するかどうかを明らかにするには前向きな検討が必要であるが、換気モードを替えたり、NIV 持続時間を増やしたり、マスクを交換したり、食事管理や呼吸リハビリテーションを加えたりということをして、PaCO<sub>2</sub> を安定させることを試みるべきである。

#### E. 結論

6 か月目の PaCO<sub>2</sub> が低いこと、また、PaCO<sub>2</sub> の経年変化が小さいことが COPD 患者の NIV の継続の予測要因であった。このことから、NIV 開始後数ヶ月は、PaCO<sub>2</sub> のレベルを低くして、長期 NIV 治療を通して PaCO<sub>2</sub> を安定させることが、NIV の継続率の

改善に重要であるかもしれない。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

Tsuboi T, Oga T, Sumi K, Machida K, Ohi M, Chin K. The importance of stabilizing PaCO<sub>2</sub> during long-term non-invasive ventilation in subjects with COPD. Intern Med 2015;54:1193-8.

**性別および内臓脂肪型肥満による閉塞型睡眠時無呼吸の肝脂肪蓄積への影響**

陳 和夫

京都大学大学院医学研究科 呼吸管理睡眠制御学講座 特定教授

**研究要旨**

閉塞型睡眠時無呼吸（OSA）と脂肪性肝疾患の関連が注目を集めているが、OSA と肝脂肪蓄積の関連は不明である。また OSA と肝脂肪蓄積のいずれにおいても、内臓脂肪蓄積との関連や男女差があることが知られており、OSA は、脂肪性肝疾患の発症に関わる肝脂肪蓄積に関連しており、それは、内臓脂肪蓄積や性別に影響受けると仮説をたて、OSA と肝脂肪蓄積の関連と性別や内臓肥満の影響を検討することを目的とした。終夜睡眠ポリグラフ検査を実施した患者のうち、研究の基準を満たした 250 人（男性 188 人、女性 62 人）を対象とし、肝脂肪蓄積量、内臓脂肪面積、皮下脂肪面積は、腹部単純 CT 検査により評価した。結果、男性において、OSA の指標は肝脂肪蓄積量との相関を認めしたが、女性では認めなかった。多変量解析においては、男性でも、OSA 関連因子は肝脂肪蓄積量の独立規定因子にはならなかった。ところが、内臓肥満のない男性において、変数選択的多変量解析において、OSA 関連低酸素血症が肝脂肪蓄積量の独立規定因子となっていた。このように、OSA に関連した低酸素血症は、肝臓の脂肪蓄積と関連しており、この関連には、内臓脂肪の蓄積や性別が関与していたが、男性 OSA 患者では、内臓肥満がなくても、肝臓の脂肪蓄積や肝障害のリスクがある。

**共同研究者**

外山善朗、谷澤公伸、久保武、茆原雄一、原田有香、村瀬公彦、東正徳、濱田哲、人見健文、半田知宏、小賀徹、千葉勉、三嶋理晃

**A. 研究目的**

閉塞型睡眠時無呼吸（OSA）と脂肪性肝疾患の関連が注目を集めているが、OSA と肝脂肪蓄積の関連は不明である。また OSA と肝脂肪蓄積のいずれにおいても、内臓脂肪蓄積との関連や男女差があることが知られている。そこで OSA と肝脂肪蓄積の関連と性別や内臓肥満の影響を検討することを目的とした。

**B. 研究方法**

2008 年 10 月から 2010 年 8 月に終夜睡眠ポリグラフ検査を実施した患者のうち、研究の基準を満たした 250 人（男性 188 人、女性 62 人）を対象とした。肝脂肪蓄積量、内臓脂肪面積、皮下脂肪面積は、腹部単純 CT 検査により評価した。OSA と肝脂肪蓄積量の関連を調べた後、男女の違いを検討し、さらに内臓肥満の有無により層別解析した。

### C. 研究結果

全体または男性において、無呼吸低呼吸指数(AHI)をはじめとした OSA の指標は、肝脂肪蓄積量と正の相関があったが、多変量解析において、OSA 関連因子は肝脂肪蓄積量の独立規定因子にはならなかった。変数選択的多変量解析では、内臓肥満のない男性において、OSA 関連低酸素血症が肝脂肪蓄積量の独立規定因子となっていたが、このような関係は、女性では見られず、また、内臓脂肪の定義を変更しても、内臓脂肪面積 $<130\text{cm}^2$  まではこのような関連がみられた。

### D. 考察

OSA は、脂肪性肝疾患に関連しているが、内臓脂肪蓄積がその関連に影響しており、このことが、過大な内臓脂肪蓄積を伴う肥満患者ではそのような関連が見られなかった要因である。OSA による脂肪性肝疾患のリスクを考える場合の内臓脂肪  $100\text{cm}^2$  以上の従来の基準と異なる可能性がある。また、本研究では、女性においてその関連はみられなかったが、女性ホルモンによる脂肪合成抑制効果や低酸素応答抑制作用が、OSA による肝脂肪蓄積においても、防御的に作用している可能性がある。

### E. 結論

OSA に関連した低酸素血症が肝臓の脂肪蓄積と関連していたが、この関連には、内臓脂肪の蓄積や性別が関与していた。男性 OSA 患者では、内臓肥満がなくても、肝臓の脂肪蓄積や肝障害のリスクがある。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

Toyama Y, Tanizawa K, Kubo T, Chihara Y, Harada Y, Murase K, Azuma M, Hamada S,

Hitomi T, Handa T, Oga T, Chiba T, Mishima M, Chin K. Impact of obstructive sleep apnea on liver fat accumulation according to sex and visceral obesity. PLoS One 2015;10:e0129513.

代謝因子のなかで、睡眠時無呼吸症候群の治療前後で空腹時および食後のアシルグレリン、デスアシルグレリン、アシルグレリン/デスアシルグレリン比が増加することの意義

陳 和夫

京都大学大学院医学研究科 呼吸管理睡眠制御学講座 特定教授

研究要旨

閉塞性睡眠時無呼吸(obstructive sleep apnea, OSA)患者において、OSA ならびに持続陽圧呼吸(continuous positive airway pressure, CPAP)療法のアシルグレリン、デスアシルグレリン、レプチン、インスリンといった食欲関連因子とその相互作用に与える影響は明らかでない。健常者または軽症 OSA 患者(n=15)および中等症または重症 OSA 患者(n=39)を比較すると、空腹時と食後においてアシルグレリン、デスアシルグレリン、アシルグレリン/デスアシルグレリン比、アシルグレリン/インスリン比はいずれも、中等症または重症 OSA 患者において有意に高値であった( $p < 0.01$ )。中等症または重症 OSA 患者 21 名において CPAP 療法開始 3 月後に、アシルグレリン/デスアシルグレリン比に有意な変化はなかったが、アシルグレリン/インスリン比を含む他のグレリン関連パラメータは治療前よりも有意に低下していた。種々の食欲関連因子のうち、グレリン関連因子は中等症または重症 OSA と最も強い関連を持っており、OSA 患者におけるグレリン分泌の持続的な変化は CPAP 療法開始後も少なくとも 3 月間は遷延していることが示唆された。

共同研究者

荏原雄一、赤水尚史、東正徳、村瀬公彦、原田有香、谷澤公伸、半田知宏、小賀徹、三嶋理晃

A. 研究目的

閉塞性睡眠時無呼吸(obstructive sleep apnea, OSA)自体が体重増加を来す可能性を示唆する報告はあるが、最近の報告では、持続陽圧呼吸(continuous positive airway pressure, CPAP)療法開始後にボディマス指数(body mass index, BMI)が増加していた。体重変化を考えると、アシルグレリンやデスアシルグレリン、レプチン、インスリンのような食欲に影響を与える液性因子の変化や、アシルグレリン/デスアシルグレリン比、アシルグレリン/インスリン比のような液性因子間の相互

作用は重要である。本研究の目的はいくつかの食欲関連因子は CPAP 療法の前後で特異的なプロファイルを有するという仮説を検証することである。

B. 研究方法

単一施設において、健常者または軽症 OSA 患者(無呼吸低呼吸指数 $< 15$ , n=15)および中等症または重症 OSA 患者(無呼吸低呼吸指数 $\geq 15$ , n=39)を対象に、空腹時、朝食 30 分後、60 分後、90 分後、120 分後に代謝パラメータを横断的に測定した。2 群間で年齢、性別、BMI および内臓脂肪量に有意差はな



かった。CPAP 療法を開始された中等症または重症 OSA 患者 21 名は、治療開始 3 月後に同様の測定を前向きに施行された。

### C. 研究結果

健常者または軽症 OSA 患者および中等症または重症 OSA 患者の 2 群間において、空腹時と食後の血糖値、インスリンおよびレプチンに有意差はなかった。空腹時と食後においてアシルグレリン、デスアシルグレリン、アシルグレリン/デスアシルグレリン比、アシルグレリン/インスリン比はいずれも、中等症または重症 OSA 患者において有意に高値であった( $p < 0.01$ )。中等症または重症 OSA 患者 21 名において CPAP 療法開始 3 月後に、アシルグレリン/デスアシルグレリン比に有意な変化はなかったが、アシルグレリン/インスリン比を含む他のグレリン関連パラメータは治療前よりも有意に低下していた。しかしながら、健常者または軽症 OSA 患者に比べると依然高値であった。

### D. 考察

中等症または重症 OSA 患者において、アシルグレリン、デスアシルグレリンを含むグレリン関連パラメータは、空腹時および食後の双方において、インスリンやレプチンよりも優れた代謝マーカーである。3 月間の CPAP 療法は空腹時および食後のアシルグレリン、デスアシルグレリン、アシルグレリン/インスリン比を減少させたが正常化には至らず、アシルグレリン/デスアシルグレリン比は不変であった。CPAP 療法開始後もグレリン関連パラメータの異常は遷延しており、食習慣が変え難い一因となっている可能性がある。こうしたグレリンに関連した食習慣の固定化は、CPAP 療法による夜間のエネルギー消費の減少とともに、OSA 患者において CPAP 療法開始後の体重増加や減量困難の原因となっているか

もしれない。

### E. 結論

種々の重要な代謝パラメータのうち、グレリン関連因子は中等症または重症 OSA と最も強い関連を持っており、OSA 患者におけるグレリン分泌の持続的な変化は CPAP 療法開始後も少なくとも 3 月間は遷延していることが示唆された。早期治療とともに OSA を予防する手立てが推奨されるかもしれない。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

Chihara Y, Akamizu T, Azuma M, Murase K, Harada Y, Tanizawa K, Handa T, Oga T, Mishima M, Chin K. Among Metabolic Factors, Significance of Fasting and Postprandial Increases in Acyl and Desacyl Ghrelin and the Acyl/Desacyl Ratio in Obstructive Sleep Apnea before and after Treatment. *J Clin Sleep Med* 2015;11:895-905.

## Reactive hyperemia peripheral arterial tonometry によって評価した血管内皮機能と閉塞型睡眠時無呼吸、内臓脂肪蓄積および血清アディポネクチンとの関連

陳 和夫

京都大学大学院医学研究科 呼吸管理睡眠制御学講座 特定教授

### 研究要旨

閉塞型睡眠時無呼吸(OSA)、内臓脂肪型肥満および脂肪組織から分泌されるアディポネクチンは心血管疾患との関連が報告されている。これらの血管内皮機能への影響を Reactive hyperemia peripheral arterial tonometry(RH-PAT)にて評価した。重症 OSA は内臓脂肪量、血清アディポネクチンと独立した血管内皮機能の障害因子であり、持続的気道陽圧(CPAP)治療により血管内皮機能は改善することを示した。

### 共同研究者

東 正徳、茆原雄一 吉村力 村瀬公彦 濱田哲 立川良 松本健 井内盛遠 谷澤公伸 半田知宏 小賀徹、三嶋理晃

### A. 研究目的

内臓脂肪の蓄積、アディポネクチンの低値、閉塞性睡眠時無呼吸(OSA)は、いずれも血管内皮機能の障害と関連することが示されてきた。しかしながら、OSA と内臓脂肪型肥満の合併例における血管内皮機能障害についての知見は乏しく、本研究では内臓脂肪量、OSA 及びアディポネクチンと血管内皮機能との相互関連を解析し、次いで持続陽圧呼吸療法 (CPAP)が与える影響を検討した。

### B. 研究方法

2009 年から 2013 年にポリソムノグラフ検査で OSA(AHI 5-15 : 軽症、15-30 : 中等症、 $30 \leq$  : 重症)と診断された患者のうち、血清アディポネクチン値、臍レベル CT による内臓脂肪面積を測定した 133 名を対象として血管内皮機能を評価した。

血管内皮機能の指標として、reactive hyperemia peripheral arterial tonometry (RH-PAT)による reactive hyperemia index(RHI)を用いた。重症 OSA 患者のうち 44 名において CPAP 開始から 3 か月後に再評価を行った。

### C. 研究結果

RHI は、AHI( $r=-0.24$ ,  $P=0.0055$ )、内臓脂肪面積( $r=-0.19$ ,  $P=0.031$ )、血清アディポネクチン値( $r=0.20$ ,  $P=0.019$ )、性別(男性 :  $r=-0.23$ ,  $P=0.0084$ )と統計学的に有意な相関を認め一方で、年齢、腹囲、皮下脂肪面積とは有意な相関を認めなかった。多変量解析では AHI のみが血管内皮障害の独立した危険因子であった。内臓脂肪型肥満及び重症 OSA の有無で 4 群に分けた場合、内臓脂肪型肥満の合併時のみ重症 OSA は軽～中

等症 OSA より RHI が有意に低かった。CPAP 後に AHI、RHI は有意な変化を認めたが、腹囲、血清アディポネクチン値は変化しなかった。

obstructive sleep apnea, visceral fat accumulation, and serum adiponectin. *Circ J* 2015;79:1318-9.

#### D. 考察

本研究の主要結果は、①内臓脂肪型肥満と重症 OSA の共存は血管内皮機能を障害する、②重症 OSA はアディポネクチン、内臓脂肪面積と独立した血管内皮機能障害の障害因子である、③重症 OSA では CPAP 開始後に血管内皮機能が改善するという3点である。内臓脂肪の蓄積、OSA はともに心血管障害の危険因子であり血管内皮機能障害とも関連するが、本研究結果は内臓脂肪型肥満患者において、重症 OSA の合併が血管内皮機能を相加的に障害することを示しており、加えて CPAP によって腹囲、アディポネクチンの変化がなかった一方で RHI が改善していることから、血管内皮機能の観点からも CPAP の導入が望まれることを示唆している。

#### E. 結論

重症 OSA は、内臓脂肪面積、血清アディポネクチンと独立した血管内皮機能の障害因子であり、内臓脂肪型肥満合併例では相加的に内皮機能障害と関連する。加えて CPAP によって血管内皮機能が改善することが示された。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

Azuma M, Chihara Y, Yoshimura C, Murase K, Hamada S, Tachikawa R, Matsumoto T, Inouchi M, Tanizawa K, Handa T, Oga T, Mishima M, Chin K. Association between endothelial function (assessed on reactive hyperemia peripheral arterial tonometry) and

**閉塞性睡眠時無呼吸は腹部大動脈石灰化の独立した危険因子か？**

陳 和夫

京都大学大学院医学研究科 呼吸管理睡眠制御学講座 特定教授

**研究要旨**

腹部大動脈石灰化(AAC)は、潜在性動脈硬化病変や心血管イベントのマーカーとなる。これまでに閉塞性睡眠時無呼吸症候群(OSA)と AAC の関連を検討した研究はなく、本研究では、1)OSA の重症度と AAC に関連があるか 2)ある場合は OSA が既知の動脈硬化危険因子とは独立した AAC 増加の危険因子となるか、について検討した。2008-12年にポリソムノグラフィーと腹部 CT を施行した 40-70 歳の軽症 OSA(AHI<15)87 名、中等症 OSA(AHI15-30)129 名、重症 OSA(AHI> 30)174 名を対象とし、Agatston calcium score によって定量化した AAC と OSA の関連について横断的解析を行った。年齢・BMI で補正した AAC は、軽症 OSA 群と比較して重症 OSA 群で有意に高値であった(logAAC: 軽症 OSA 3.4±0.27, 中等症 3.7±0.22, 重症 4.2±0.19, p<0.05)。しかし、内臓脂肪面積や動脈硬化危険因子を加えた多変量解析では、OSA は独立した危険因子とはならなかった。すなわち、重症 OSA では AAC が増加するが、これは合併する動脈硬化性危険因子の影響が強く、OSA 患者における動脈硬化性疾患の発症予防には、合併する心血管危険因子の管理が重要であると言える。

**共同研究者**

立川良、子安翔 松本健 濱田哲 東正徳 村瀬公彦 三嶋理晃 谷澤公伸 井内盛遠 小賀徹

**A. 研究目的**

閉塞性睡眠時無呼吸(OSA)は動脈硬化や心血管疾患のリスクを高める。OSA そのものも動脈硬化や動脈石灰化を促進しうるが、OSA 患者は通常様々な動脈硬化危険因子を有しているため、OSA 自体が動脈硬化にどの程度関与しているかは判断が難しい。腹部大動脈石灰化(AAC)は潜在性動脈硬化病変や心血管イベントのマーカーとして知られており、本研究では OSA と AAC の関連を研究することにより、OSA が既知の因子とは独立した動脈硬化危険因子となるかどうかについて検討した。

**B. 研究方法**

2008-12年にポリソムノグラフィーと腹部 CT を施行した 40-70 歳の軽症 OSA(AHI<15)87 名、中等症 OSA(AHI15-30)129 名、重症 OSA(AHI> 30)174 名を対象とし、Agatston calcium score によって定量化した AAC と OSA の関連について横断的解析を行った。石灰化の定量は、上部腹部大動脈、下部腹部大動脈に分けて行い、両者の合計として全腹部大動脈石灰化量を算出した。

### C. 研究結果

年齢・BMIで補正したAACは、軽症OSA群と比較して重症OSA群で有意に高値であり(logAAC: 軽症OSA 3.4±0.27, 中等症 3.7±0.22, 重症 4.2±0.19,  $p < 0.05$ )、特に石灰化の差は下部腹部大動脈において顕著であった。しかし、内臓脂肪面積や動脈硬化危険因子(喫煙・内臓脂肪面積・糖尿病・高血圧・脂質異常)を共変数に加えた多変量解析では、OSAはAACの独立した危険因子とはならず、年齢・喫煙・高血圧・糖尿病がAACの有意な予測因子であった。

### D. 考察

本研究における主要結果は以下の2点である。

① 重症OSAではAACが増加しており、この患者群での動脈硬化性病変の増加と心血管リスクの上昇を示していると言える。② しかし、その他の動脈硬化危険因子で補正した場合、OSAとAACの関係は消失した。すなわち、動脈硬化病変の進展については、OSAそのものというより、併存するリスク因子の影響が強い。この結果は、causal pathwayのより下流に位置する危険因子ほど直接的な影響が強いという、ある意味では当然の結果とも言えるが、一方で実臨床におけるOSA患者の心血管疾患の予防のためには、上流のリスク因子であるOSAそのものの治療のみならず、すでに存在する併存症の管理に対する十分な配慮が必要であることを再認識させるものである。

### E. 結論

重症OSAではAACが増加するが、この関係には合併する動脈硬化性危険因子が介在している。OSA患者における動脈硬化病変の進展には、OSA自体のみならず、合併する心血管危険因子の管理が重要である。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

Tachikawa R, Koyasu S, Matsumoto T, Hamada S, Azuma M, Murase K, Tanizawa K, Inouchi M, Oga T, Mishima M, Togashi K, Chin K. Obstructive sleep apnea and abdominal aortic calcification: is there an association independent of comorbid risk factors? *Atherosclerosis* 2015; 241: 6-11.

## COPD 患者の誤嚥性肺炎と市中肺炎の臨床的特徴と転帰の比較

研究分担者 長瀬 隆英

東京大学大学院医学系研究科 呼吸器内科学 教授

### 研究要旨

COPD 患者は年齢や他の合併症などによりしばしば嚥下障害を有しており、誤嚥性肺炎 (aspiration pneumonia: AsP) を生じることが多い。COPD 患者はまた市中肺炎 (community-acquired pneumonia: CAP) の発症の危険性も高い。日本での入院患者のデータベースを用いて、COPD 患者の AsP と CAP の間の臨床的特徴や転帰を比較検討して、在院死亡に影響する因子を検討することとした。2010 年 7 月より 2013 年 3 月までの間に日本の 1165 の病院に AsP か CAP で入院した 40 歳以上の COPD 患者のデータを収集した。多変量ロジスティック回帰分析を行い、AsP と CAP の在院死亡に関連する因子を評価した。87330 人の適格患者のうち、誤嚥性肺炎の患者は、市中肺炎の患者より、より高齢で男性、全身状態が悪く、より重症が高かった。誤嚥性肺炎の在院死亡は 22.7% で、市中肺炎は 12.2% であった。患者背景で調整しても、誤嚥性肺炎の方が市中肺炎より、在院死亡率は、高かった (調整 odds 比 1.19、95% 信頼区間 1.08-1.32)。サブグループ解析では、男性、低い BMI、活動性が低い、肺炎の重症度、合併症が高い死亡率と相関していた。さらに高齢や意識レベルが低いことが市中肺炎の死亡率と相関していたが、誤嚥性肺炎では、関連していなかった。COPD 患者における誤嚥性肺炎と市中肺炎では、臨床像が異なっており、誤嚥性肺炎は、市中肺炎より有意に死亡率が高かった。

### 共同研究者

山内康宏、康永秀生、松居宏樹、長谷川若恵、城大祐、高見和孝、伏見清秀

### A. 研究目的

COPD 患者は年齢や他の合併症などによりしばしば嚥下障害を有しており、誤嚥性肺炎 (aspiration pneumonia: AsP) を生じることが多い。COPD 患者はまた市中肺炎 (community-acquired pneumonia: CAP) の発症の危険性も高い。日本での入院患者のデータベースを用いて、COPD 患者の AsP と CAP の間の臨床的特徴や転帰を比較検討して、在院死亡に影響する因子を検討することとした。

### B. 研究方法

2010 年 7 月より 2013 年 3 月までの間に日本の 1165 の病院に AsP か CAP で入院した 40 歳以上の COPD 患者のデータを収集した。多変量ロジスティック回帰分析を行い、AsP と CAP の在院死亡に関連する因子を評価した。

### C. 研究結果

87330人の適格患者のうち、誤嚥性肺炎の患者は、市中肺炎の患者より、より高齢で男性、全身状態が悪く、より重症が高かった。誤嚥性肺炎の在院死亡は22.7%で、市中肺炎は12.2%であった。患者背景で調整しても、誤嚥性肺炎の方が市中肺炎より、在院死亡率は、高かった（調整 odds 比 1.19、95% 信頼区間 1.08-1.32）。サブグループ解析では、男性、低いBMI、活動性が低い、肺炎の重症度、合併症が高い死亡率と相関していた。さらに高齢や意識レベルが低いことが市中肺炎の死亡率と相関していたが、誤嚥性肺炎では、関連していなかった。

#### E. 結論

COPD患者における誤嚥性肺炎と市中肺炎では、臨床像が異なっており、誤嚥性肺炎は、市中肺炎より有意に死亡率が高かった。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

Yamauchi Y, Yasunaga H, Matsui H, Hasegawa W, Jo T, Takami K, Fushimi K, Nagase T. Comparison of clinical characteristics and outcomes between aspiration pneumonia and community-acquired pneumonia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. BMC Pulm Med. 2015 Jul 8; 15: 69. doi: 10.1186/s12890-015-0064-5. PMID: 26152178

## COPD, asthma, asthma and COPD overlap の増悪における在院死亡率の比較

研究分担者 長瀬 隆英

東京大学大学院医学系研究科 呼吸器内科学 教授

### 研究要旨

喘息や COPD のような閉塞性気道疾患は、慢性炎症に関連した気流制限が存在する、日本の入院患者データベースを用いて、喘息、COPD、喘息 COPD 合併（Asthma-COPD overlap: ACO）の在院死亡率に寄与する因子について、検討した。後方的に 2010 年 7 月から 2013 年 3 月までの間に、喘息あるいは COPD の増悪で、国内の 1,073 の病院に入院した患者のデータを集積した。多変量ロジスティック回帰分析で、喘息、COPD、ACO による在院死亡とそれに寄与する因子について、検討した。30,405 人の適格患者のうち、ACO、喘息、COPD の患者の在院死亡は、それぞれ 2.3%、1.1%、9.7%であった。COPD の患者は ACO の患者より有意に死亡率が高く（odds 比 1.96 ; 95%信頼区間 1.38-2.79）であり、喘息の患者は有意に死亡率が低かった（odds 比 0.70 ; 95%信頼区間 0.50-0.97）。高い死亡率は、高齢、男性、低い BMI、強い呼吸困難、低い意識レベル、低い活動レベル、1 日のコルチコステロイドの投与量が多いことと関連していた。ACO による死亡率と比べて、喘息は死亡率が低く、COPD では死亡率が高かった。

### 共同研究者

山内康宏、康永秀生、松居宏樹、長谷川若恵、城大祐、高見和孝、伏見清秀

#### A. 研究目的

喘息や COPD のような閉塞性気道疾患は、慢性炎症に関連した気流制限が存在する、日本の入院患者データベースを用いて、喘息、COPD、喘息 COPD 合併（Asthma-COPD overlap: ACO）の在院死亡率に寄与する因子について、検討した。

#### B. 研究方法

後方的に 2010 年 7 月から 2013 年 3 月までの間に、喘息あるいは COPD の増悪で、国内の 1,073 の病院に入院した患者のデータを集積した。多変量ロジスティック回帰分析で、喘息、COPD、ACO による

在院死亡とそれに寄与する因子について、検討した。

#### C. 研究結果

30,405 人の適格患者のうち、ACO、喘息、COPD の患者の在院死亡は、それぞれ 2.3%、1.1%、9.7%であった。COPD の患者は ACO の患者より有意に死亡率が高く（odds 比 1.96 ; 95%信頼区間 1.38-2.79）であり、喘息の患者は有意に死亡率が低かった（odds 比 0.70 ; 95%信頼区間 0.50-0.97）。高い死亡率は、高齢、男性、低い BMI、強い呼吸困難、低い意識レベル、低い活動レベル、1 日のコルチコステロイドの投与量が多いことと関



連していた。

#### E. 結論

ACO による死亡率と比べて、喘息は死亡率が低く、COPD では死亡率が高かった。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

Yamauchi Y, Yasunaga H, Matsui H, Hasegawa W, Jo T, Takami K, Fushimi K, Nagase T. Comparison of in-hospital mortality in patients with COPD, asthma and asthma-COPD overlap exacerbations. *Respirology*. 2015;20(6):940-6.

## 好酸球性肉芽腫性多発血管炎の在院死亡を予測する因子

研究分担者 長瀬 隆英

東京大学大学院医学系研究科 呼吸器内科学 教授

### 研究要旨

好酸球性肉芽腫性多発血管炎（Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: EGPA）は稀な疾患であり、喘息、好酸球増多、壊死性血管炎を伴う全身性の小血管の血管炎である。EGPA は生命を脅かす可能性のある疾患であり、しばしば末梢神経炎や消化器潰瘍、脳血管障害や心疾患なども合併する。しかしながら、EGPA の患者の予後因子についての知識は限られている。我々は、日本の入院患者データベースを使用して、EGPA 患者の臨床的特徴や在院死亡率に影響する因子を検討した。DPC データベースを用いて 2010 年 7 月から 2013 年 3 月までの間に入院を要した EGPA 患者の入院データを後方的に収集した。EGPA 患者の臨床的特徴を評価して、多変量のロジスティック回帰分析を用いて、在院死亡率に関連する因子を評価した。全部で 2195 人の EGPA 患者が同定された。平均年齢は 61.9 才であり、42.1%が男性で、41.6%が緊急入院であった。在院死亡は、2195 人中 97 人で 4.4%であった。65 歳以上の高齢者、入院時の意識障害、予定外入院、呼吸器疾患、心・脳血管障害、腎疾患、敗血症、悪性腫瘍の存在が、高い死亡率と相関した。女性であることと、末梢神経炎の存在は、低い死亡率と相関した。入院を要した EGPA 患者の臨床的特徴と死亡率に関連する因子を検討した。これらの結果は、入院した EGPA 患者の重症度や治療を評価するのに、有用であると考えられる。

### 共同研究者

長谷川若恵、山内康宏、康永秀生、春原光宏、城大祐、松居宏樹、伏見清秀、高見和孝

#### A. 研究目的

好酸球性肉芽腫性多発血管炎（Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: EGPA）は稀な疾患であり、喘息、好酸球増多、壊死性血管炎を伴う全身性の小血管の血管炎である。EGPA は生命を脅かす可能性のある疾患であり、しばしば末梢神経炎や消化器潰瘍、脳血管障害や心疾患なども合併する。しかしながら、EGPA の患者の予後因子についての知識は限られている。我々は、日本の入院患者

データベースを使用して、EGPA 患者の臨床的特徴や在院死亡率に影響する因子を検討した。

#### B. 研究方法

DPC データベースを用いて 2010 年 7 月から 2013 年 3 月までの間に入院を要した EGPA 患者の入院データを後方的に収集した。EGPA 患者の臨床的特徴を評価して、多変量のロジスティック回帰分析を用いて、在院死亡率に関連する因子を評価した。

## C. 研究結果

全部で 2195 人の EGPA 患者が同定された。平均年齢は 61.9 才であり、42.1%が男性で、41.6%が緊急入院であった。在院死亡は、2195 人中 97 人で 4.4%であった。65 歳以上の高齢者、入院時の意識障害、予定外入院、呼吸器疾患、心・脳血管障害、腎疾患、敗血症、悪性腫瘍の存在が、高い死亡率と相関した。女性であることと、末梢神経炎の存在は、低い死亡率と相関した。

## E. 結論

入院を要した EGPA 患者の臨床的特徴と死亡率に関連する因子を検討した。これらの結果は、入院した EGPA 患者の重症度や治療を評価するのに、有用であると考えられる。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

Hasegawa W, Yamauchi Y, Yasunaga H, Sunohara M, Jo T, Matsui H, Fushimi K, Takami K, Nagase T. Factors that predict in-hospital mortality in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Allergy*. 2015 May;70(5):585-90. doi: 10.1111/all.12597. PMID: 25703656

我が国における Lymphangiomyomatosis の 280 名の入院患者の臨床的特徴

研究分担者 長瀬 隆英

東京大学大学院医学系研究科 呼吸器内科学 教授

研究要旨

Lymphangiomyomatosis (LAM) は稀な疾患であり、潜在的には、呼吸不全を来すような生命予後を脅かす疾患である。けれども、入院を要した LAM 患者についての状態に関する知見は、あまりない。本研究の目的は、我が国における入院した LAM 患者さんにおいて、患者背景、合併症や死亡の原因について検討する事とした。日本の入院患者データベースである Diagnosis Procedure Combination (DPC) を使用して、2010 年 7 月から 2013 年 3 月まで入院した 280 名の LAM 患者さんの情報を retrospective に集積した。さらに移植の状態によって 280 名の患者さんを 3 群に分類した。研究期間中に、32 名の患者さんが肺移植を受け（移植後群）、12 名の患者さんが肺移植のために入院（移植入院）し、残りの 236 名の患者さんが肺移植を受けない患者さん（非移植群）であった。非移植群の LAM の患者さんの臨床的背景は今までに報告されていた患者背景と類似していたが、移植に関連した入院患者さんは、下記のような特徴があった。Barthel Index による日常生活の障害程度のスコアが、移植後患者さん (89.4 /100) で、移植前の患者さん (64.6 /100) より、有意に高かった。移植後患者さんの死亡率(3.1 %)は、移植前の患者さんの死亡率(25 %)より、有意に低かった。もっとも頻度の高い合併症は、3 群間で特に有意な差は認めなかったが、気胸であり、次いで、呼吸不全と血管筋脂肪腫であった。入院した LAM 患者さんについて、臨床的特徴、合併症、死亡に関して、検討を行った。移植後の LAM 患者さんは、移植前の患者より、有意に良好な日常生活レベルを保持しており、肺移植は日常生活を改善させると推察される。

共同研究者

長谷川若恵、山内康宏、康永秀生、春原光宏、城大祐、松居宏樹、伏見清秀、高見和孝

A. 研究目的

Lymphangiomyomatosis (LAM) は稀な疾患であり、潜在的には、呼吸不全を来すような生命予後を脅かす疾患である。けれども、入院を要した LAM 患者についての状態に関する知見は、あまりない。本研究の目的は、我が国における入院した LAM 患者さんにおいて、患者背景、合併症や死亡の原因

について検討する事とした。

B. 研究方法

日本の入院患者データベースである Diagnosis Procedure Combination (DPC) を使用して、2010 年 7 月から 2013 年 3 月まで入院した 280 名の LAM 患者さんの情報を retrospective に集積した。さら