

日中高二酸化炭素血症を呈さず、夜間睡眠中に高二酸化炭素血症を呈する
肺移植待機中の肺高血圧患者の検討

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講座 特定教授

研究要旨

高炭酸血症が肺動脈圧の上昇を誘導することは、過去の研究において多く報告されてきた。睡眠中は、一般的に覚醒中に比べ肺胞換気量が低下するため、高炭酸血症を合併しやすい状況にある。また、肺動脈性肺高血圧症に睡眠呼吸障害が多く合併することも報告されている。しかしながら、睡眠中の低換気に伴う高炭酸血症が肺動脈性肺高血圧症に及ぼす臨床的意義に関する知見は乏しい。本研究では、肺移植待機中の重症肺動脈性肺高血圧症患者 13 例を対象に、経皮的な血中 CO_2 濃度(PtcCO_2)モニタリングを夜間に行ったデータを用いて、移植適応の評価時に収集された各種の臨床データとの相関を検討した。その結果、これらの患者では夜間高炭酸血症の合併を半数近くの症例に認め、特に特発性肺動脈性肺高血圧症患者では 80%以上で合併することが明らかとなった。また、平均 PtcCO_2 値は%全肺気量低値および心拍出量高値と関連することが示された。心拍出量の増加は潜在的に肺動脈圧の上昇をもたらすため、夜間高炭酸血症が肺動脈性肺高血圧症患者の病態の一端を成し、夜間高炭酸血症が治療対象となる可能性が示唆された。

共同研究者：

中塚賀也 半田知宏 谷澤公伸 村瀬公彦

A. 研究目的

肺動脈性肺高血圧症(PAH)は現在も予後不良な疾患であり、約 10%の症例は診断後 1 年以内に死亡すると報告されている。進行した症例においては肺移植が治療の選択肢となるが、移植待機期間は長期にわたるのが現状であり、特に重症例においては血行動態を改善させる新たな治療法が求められている。高炭酸血症は、肺動脈圧の上昇をもたらすことが報告されている。高炭酸血症に至る原因として、呼吸機能の低下は重要な因子であるが、それに加えて睡眠時無呼吸症候群に代表される睡眠呼吸障害は、夜間高炭酸血症の主要な原因となっている。さらに PAH 患者では睡眠時無呼吸症候群の合併率が高く、睡眠呼吸障害に伴う夜間高炭酸血症は PAH の病態の一端を成す可能性が示唆される。しかしながら、夜間高炭酸血症と PAH の臨床指標との関連については報告がない。以上を背景に、重症 PAH における夜間高炭酸血症の臨床的意義を明らかにすることを目的として、本研究を行った。

B. 研究方法

2010 年から 2017 年の間に京都大学医学部附属病院を肺移植適応評価目的に受診した 246 例を後ろ向きに検討し、17 例の PAH 患者を同定した。そのうち、適応評価時に経皮的夜間 CO_2 モニタリング(PtcCO_2)を行い、移植待機となった 13 例を研究対象とした。夜間高炭酸血症の定義は米国睡眠学会の定義に準じ、10 分間以上の $\text{PtcCO}_2 > 55 \text{ mmHg}$ もしくは起床時に比して 10 mmHg 以上の上昇を伴う 10 分間以上の $\text{PtcCO}_2 > 50 \text{ mmHg}$ とした。

C. 研究結果

13 例中 6 例(46.2%)に夜間高炭酸血症を認め、特に特発性肺動脈性肺高血圧症患者では 6 例中 5 例と合併率が高かった。一方、全例で在宅酸素療法が導入されており、Oxygen desaturation index of 3% については 15 回/h の高値を示す症例はおらず、夜間高炭酸血症合併例と非合併例でも有意差を認めなかった。呼吸機能検査では、夜間高炭酸血症合併例では%全肺気量が非合併例に比して有意に低値であった (median[range]: 合併例 94.1%[88.4%-112.1%]、非合併例 84.35%[56.4%-92.2%])。右心カテーテル検査では、心拍出量及び心係数と平均 PtcCO₂ の間に正の相関を認めた。肺動脈圧や肺血管抵抗と PtcCO₂ の間に相関は認めなかった。

D. 考察

%全肺気量低下の原因として、疾患の進行に伴う呼吸筋力低下が挙げられ、夜間高炭酸血症の誘因となっている可能性が示唆された。一方、心拍出量の増加は、肺動脈圧上昇と直接関連することから、潜在的に肺高血圧の増悪に関与する可能性が考えられた。

E. 結論

夜間高炭酸血症は肺動脈性肺高血圧症患者で高頻度に認められ、呼吸機能の低下や日中の血行動態の異常に寄与している可能性が示唆された。今後、夜間の血行動態の評価や、夜間高炭酸血症に対する治療介入が肺動脈圧を下げうるか否かなど、知識の蓄積が望まれる。

F. 研究発表

1. 論文

Nakatsuka Y, Chen-Yoshikawa T, Kinoshita H, Aoyama A, Kubo H, Murase K, Hamada S, Takeyama H, Minami T, Takahashi N, Tanizawa K, Handa T, Hirai T, Date H, Chin K. Nocturnal hypercapnia with daytime normocapnia in patients with advanced pulmonary arterial hypertension awaiting lung transplantation. PLoS ONE 2020;15:e0227775. doi: 10.1371/journal.pone.0227775. eCollection 2020.

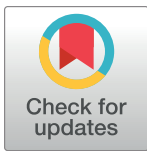
RESEARCH ARTICLE

Nocturnal hypercapnia with daytime normocapnia in patients with advanced pulmonary arterial hypertension awaiting lung transplantation

Yoshinari Nakatsuka¹, Toyofumi Chen-Yoshikawa², Hideyuki Kinoshita³, Akihiro Aoyama⁴, Hiroyasu Kubo⁵, Kimihiko Murase¹, Satoshi Hamada⁶, Hirofumi Takeyama¹, Takuma Minami⁷, Naomi Takahashi¹, Kiminobu Tanizawa⁷, Tomohiro Handa⁶, Toyohiro Hirai⁷, Hiroshi Date², Kazuo Chin^{1*}

1 Department of Respiratory Care and Sleep Medicine, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan, **2** Department of Thoracic Surgery, Kyoto University Hospital, Kyoto, Japan, **3** Department of Cardiovascular Medicine, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan, **4** Department of Thoracic Surgery, Kobe City Medical Center General Hospital, Kobe, Japan, **5** Division of Medical Equipment, Kyoto University Hospital, Kyoto, Japan, **6** Department of Advanced Medicine for Respiratory Failure, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan, **7** Department of Respiratory Medicine, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan

* chink@kuhp.kyoto-u.ac.jp



OPEN ACCESS

Citation: Nakatsuka Y, Chen-Yoshikawa T, Kinoshita H, Aoyama A, Kubo H, Murase K, et al. (2020) Nocturnal hypercapnia with daytime normocapnia in patients with advanced pulmonary arterial hypertension awaiting lung transplantation. PLoS ONE 15(4): e0227775. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227775>

Editor: Yunchao Su, Augusta University, UNITED STATES

Received: August 26, 2019

Accepted: December 27, 2019

Published: April 15, 2020

Peer Review History: PLOS recognizes the benefits of transparency in the peer review process; therefore, we enable the publication of all of the content of peer review and author responses alongside final, published articles. The editorial history of this article is available here: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227775>

Copyright: © 2020 Nakatsuka et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: All relevant data are within the manuscript and its Supporting Information files.

Abstract

Background

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is frequently complicated by sleep disordered breathing (SDB), and previous studies have largely focused on hypoxemic SDB. Even though nocturnal hypercapnia was shown to exacerbate pulmonary hypertension, the clinical significance of nocturnal hypercapnia among PAH patients has been scarcely investigated.

Method

Seventeen patients with PAH were identified from 246 consecutive patients referred to Kyoto University Hospital for the evaluation of lung transplant registration from January 2010 to December 2017. Included in this study were 13 patients whose nocturnal transcutaneous carbon dioxide partial pressure (PtcCO₂) monitoring data were available. Nocturnal hypercapnia was diagnosed according to the guidelines of the American Academy of Sleep Medicine. Associations of nocturnal PtcCO₂ measurements with clinical features, the findings of right heart catheterization and pulmonary function parameters were evaluated.

Results

Nocturnal hypercapnia was diagnosed in six patients (46.2%), while no patient had daytime hypercapnia. Of note, nocturnal hypercapnia was found for 5 out of 6 patients with idiopathic PAH (83.3%). Mean nocturnal PtcCO₂ levels correlated negatively with the percentage of predicted total lung capacity (TLC), and positively with cardiac output and cardiac index.

