

肺移植待機患者における健康状態の変化とアウトカムの関係

研究分担者 小賀 徹
川崎医科大学・呼吸器内科学・主任教授

研究要旨

本邦において、肺移植における臓器不足は深刻であり、移植待機時間が長くなり、移植待機中の死亡は大きな問題である。我々は、先行研究において、日本臓器移植ネットワークに登録した 197 人の肺移植患者における 5 年間の待機死亡に関連する因子を検討し、肺移植登録時の健康状態が重要であることを見出した。今回の研究では、健康状態の 1 年の変化と、死亡も含めたその後のアウトカムとの関係についての検討を行った。方法は、健康状態の指標として St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) を使用し、その 1 年間の変化と関連因子、特に、死亡と入院に着目して分析した。前記患者のうち、1 年目の評価で待機中の 108 人を対象とした。中央値 468 日の追跡期間中に、28 人が死亡し、54 人が肺移植を受けた。変数選択的多変量解析において、SGRQ の 1 年のスコアの変化は、待機死亡と有意に関連し、1 年後に健康状態の悪化した 43 人は、悪化のなかった 61 人より、その後の追跡期間における入院と死亡のリスクが有意に高かった。結論として、肺移植登録時の健康状態が 1 年間で悪化した患者群は、そうでない患者群より、その後に入院や死亡の可能性がある、待機期間中に健康状態を維持改善する方策が、待機中の入院死亡リスクの減少のために必要である。

A. 研究目的

肺移植待機患者は、きわめて重症な呼吸器疾患を背景にもち、身体的、精神的、社会的に健康状態は障害されている。また、臓器不足の状態が続き、移植待機期間が長期化する中で、待機中死亡は大きな問題である。我々は、先行研究において、日本臓器移植ネットワークに肺移植登録した際の、健康状態が待機中死亡の予測因子となることを発表したが（Ikeda M, et al. Respir Res 2021;22:116）、今回の検討では、待機中の健康状態の悪化が、その後の死亡や入院のアウトカムを予測すると仮説をたて、それらの関係性について分析するのを目的とした。

B. 研究方法

2009 年から 2015 年の間に京都大学、岡山大学、東北大学で肺移植登録された 203 人の患者のうち、長期追跡に合致した 197 人を登録した。患者背景、呼吸機能、6 分間歩行試験、患者報告アウトカムを評価した。健康状態として、呼吸器疾患特異的な St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) の質問票を使用した。SGRQ は、もともとは喘息・COPD という気道疾患における健康状態評価のために開発されたが、その後、多くの呼吸器疾患で使用が検証され、肺移植待機患者においても検証されている。健康状態は、1 年後にも再評価し、患者の予後（入院、生死）は 1 年後から毎年 4 年後まで続けて評価した。

C. 研究結果

197 人の登録患者のうち、37 人が死亡し、32 人が肺移植（7 人が脳死、25 人が生体）をうけ、20 人は最初の一年の間に脱落し、108 人が 1 年目の評価に生存待機患者であった。基礎疾患は、うち 48 人が間質性肺疾患、14 人が閉塞性細気管支炎、13 人がリンパ脈管筋腫症、8 人が肺高血圧、8 人が COPD、8 人が気管支拡張症、それ以外が 9 人であった。108 人の背景は、年齢 47 歳、BMI 18.8kg/m²（いずれも中央

値)であり、1年間で SGRQ 総スコアは 1.82 悪化していた。

108 人のうち、1 年後以降の追跡期間中に（中央値 469 日）、28 人が死亡し、54 人が肺移植を受け、26 人がなお待機患者であった。単変量 Cox 比例ハザードモデル解析においては、待機中死亡と関連する因子として、高齢、間質性肺疾患、SGRQ スコア、ならびに、1 年間の SGRQ スコアの変化、が統計学的に有意であった ($p < 0.05$)。1 年間の SGRQ スコアの変化の臨床的意義を評価するために、年齢、間質性肺疾患、1 年間の SGRQ 総スコアの変化の 3 因子を説明変数として、変数選択的多変量 Cox 比例ハザードモデル解析を実施すると、1 年間の SGRQ 総スコアの変化と間質性肺疾患が、死亡と有意に関連していた ($HR(\text{ハザード比}) = 1.02$, $p = 0.043$ と $HR = 2.78$, $p = 0.017$)。

加えて、1 年間に SGRQ が 4 ポイント (=MCID, SGRQ の臨床的に意義のある最小差) 悪化した 43 人の群と、悪化しなかった 61 人の群 (4 人はデータ欠落) とに分けてみたところ、悪化した群は 1 年間の間に有意に入院が多かった (46.5% 対 26.2%, $p = 0.038$)。2 年生存率、4 年生存率は、前群で 66.2% と 46.4%、後群で 81.3% と 72.5% であった。健康状態が悪化した群は、悪化しなかった群と比較して、有意に生命予後が悪かった ($p = 0.026$)。

D. 考察

我々は、以前に、肺移植登録時に健康状態不良な待機患者は待機中死亡と関連することを発表した。引き続き今回は、登録後 1 年で SGRQ の変化が MCID を超える悪化群と、そうでなかった群で、1 年間の入院率や、4 年間の生存率が、有意に悪化していることを証明し、肺移植待機患者における健康状態の変化の臨床的意義を初めて証明した。ここから、肺移植待機患者において、定期的に健康状態を評価し、維持・改善していくことが推奨され、その時々数値だけではなく、変化にも意味がある。また総スコアのみではなく、症状、活動、影響のいずれのコンポーネントにおいても、待機中死亡と関連していたことから、患者の健康の症候的、身体的、社会的、精神的悪化のいずれも影響しうるということが示唆された。したがって、我々は、疾患の患者への影響に関して多角的に注視する必要がある。

肺移植待機患者は、様々な背景疾患を含むヘテロな集団である。この患者群は、呼吸機能も著明に低下し、背景因子も多様なため、換気障害も閉塞性や拘束性が混在し、混合性も多く、呼吸機能において重症度を相対的に評価するのが困難になりうる。このような患者群においてはむしろ、健康状態が重症度の指標となりうる。我々の先行研究 (Ikeda M, et al. *Respir Res* 2021;22:116) と今回の研究で示唆できるという。

米国では、LAS (lung allocation system) が肺移植の分配に有効に活用され、移植待機中の死亡を軽減させるのに有用に働いていることが報告されているが、現在の日本では LAS のようなシステムはない。興味深いことに、LAS は、健康状態や呼吸困難といった主観の要素が含まれてはいない。日本でそのようなシステムの構築が今後行われるであろうが、健康状態の評価は移植待機患者の死亡リスク評価にも有用に使用しうる指標であると考えられる。

我々は、かつて肺移植待機患者の健康状態の寄与因子を検討し、精神状態 (不安・うつ)、呼吸困難、運動能力が重要であった (Tokuno J, et al. *Can Respir J* 2020;2020:4912920)。健康状態を維持するには、薬物治療だけではなく、呼吸リハビリテーション、栄養療法、カウンセリング、といった包括的な医療介入が必要であろう。

E. 結論

登録後の 1 年間に健康状態が悪化した肺移植待機患者は、悪化しなかった待機患者より、その後の入院 (1 年間) や死亡 (4 年間) の可能性が高かった。健康状態を評価するのは容易であり、健康状態を定期的に評価することが、予後不良の患者を検出するのに有用かもしれない。肺移植待機期間中に健康状態を維持や改善するような方策が、待機中の入院や死亡を減ずるために必要である。

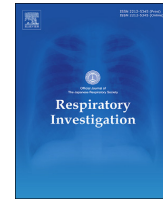
F. 研究発表

1. 論文

Ikeda M, Wakatsuki Y, Oga T, Tokuno J, Sugimoto S, Ishihara M, Okada Y, Akiba M, Kayawake H, Tanaka S, Yamada Y, Yutaka Y, Ohsumi A, Nakajima D, Hamaji M, Kimura J, Chen-Yoshikawa TF, Date H. One-year change in the health status predicts the subsequent hospitalization and mortality in patients waitlisted for lung transplantation in Japan. *Respir Investig*. 2023 Jul;61(4):478-484.

Available online at www.sciencedirect.com

Respiratory Investigation

journal homepage: www.elsevier.com/locate/resinv

Original article

One-year change in the health status predicts the subsequent hospitalization and mortality in patients waitlisted for lung transplantation in Japan[☆]



Masaki Ikeda^a, Yusuke Wakatsuki^a, Toru Oga^{b,*}, Junko Tokuno^a, Seiichiro Sugimoto^c, Megumi Ishihara^c, Yoshinori Okada^d, Miki Akiba^e, Hidenao Kayawake^a, Satona Tanaka^a, Yoshito Yamada^a, Yojiro Yutaka^a, Akihiro Ohsumi^a, Daisuke Nakajima^a, Masatsugu Hamaji^a, Jumpei Kimura^a, Toyofumi F. Chen-Yoshikawa^f, Hiroshi Date^a

^a Department of Thoracic Surgery, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan^b Department of Respiratory Medicine, Kawasaki Medical School, Kurashiki, Japan^c Organ Transplant Center, Okayama University Hospital, Okayama, Japan^d Department of Thoracic Surgery, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University, Sendai, Japan^e Division of Organ Transplantation, Tohoku University Hospital, Sendai, Japan^f Department of Thoracic Surgery, Graduate School of Medicine, Nagoya University, Nagoya, Japan

ARTICLE INFO

Article history:

Received 25 December 2022

Received in revised form

16 March 2023

Accepted 1 April 2023

Available online 15 May 2023

Keywords:

Lung transplantation

Waitlist mortality

Health-related quality of life

St. George's Respiratory

Questionnaire

ABSTRACT

Background: Poor health-related quality of life (HRQL) at the registration for lung transplantation is related to waitlist mortality. We investigated the relationship between 1-year change in HRQL and subsequent outcomes in patients waitlisted for lung transplantation. **Methods:** In a 5-year longitudinal study, we analyzed the factors related to waitlist mortality in 197 lung transplant patients registered on the Japan Organ Transplant Network. HRQL was assessed using St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ), and factors related to changes in SGRQ scores were evaluated after 1 year. We assessed the relationship between the 1-year change in SGRQ score and subsequent mortality or hospitalization.

Results: Among 197 patients, 108 remained waitlisted during the first-year assessment. During the median follow-up period of 469 d, 28 patients died, and 54 underwent lung transplantation. Univariate Cox proportional hazards analysis revealed that the changes in all components and total score of the SGRQ after 1 year were associated with waitlist mortality ($p < 0.05$). Stepwise multivariate analysis revealed that the 1-year changes in

[☆] HRQL, health-related quality of life; SGRQ, St. George's Respiratory Questionnaire; LAS, lung allocation score; LDLT, living-donor lung lobar transplantation; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; IPF, idiopathic pulmonary fibrosis; FVC, forced vital capacity; FEV₁, forced expiratory volume in 1 s; HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale; ILD, interstitial lung disease; MCID, minimal clinically important difference.

* Corresponding author. Department of Respiratory Medicine, Kawasaki Medical School, 577, Matsushima, Kurashiki, Okayama, 701-0192, Japan.

E-mail address: ogato@med.kawasaki-m.ac.jp (T. Oga).

<https://doi.org/10.1016/j.resinv.2023.04.004>

2212-5345/© 2023 The Japanese Respiratory Society. Published by Elsevier B.V. All rights reserved.