

中山人間科学振興財団活動報告書 2021 年度国際交流助成（海外渡航）

研究テーマ

COVID-19 感染後の患者における新しい肺機能検査を用いた呼吸障害同定の研究

氏名

北澤 晴奈 (Research Fellow)

所属

Division of Respiriology, Department of Medicine, University of Toronto
(Toronto, Canada)

【背景】

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は肺に影響を及ぼしうる呼吸器感染症である。COVID-19に感染した患者を従来の肺機能検査法を用いて追跡調査した現在までの報告によると、短期的には肺拡散能低下と末梢気道障害が示唆されている(1-4)。長期的な肺機能への影響に関する知見は未だ不十分であるが、2003年に流行した重症急性呼吸器症候群（SARS）の原因となるSARSコロナウイルス（SARS-CoV-1）感染者において2年間の調査期間中に肺拡散能低下と運動能力低下が継続したという報告と同様に、新型コロナウイルス感染症においても特に重症例において肺拡散能低下が遷延する可能性が示唆されている(5)。

肺機能検査は肺機能障害を同定する一般的かつ非侵襲的な方法である。従来の肺機能検査では患者に強制呼吸を行ってもらい努力肺活量や1秒量等を測定する。患者自身の努力が結果に影響を及ぼすため、協力や努力が不可欠である(6)。一方で、新規の肺機能検査法であるオシロメトリー(Oscillometry)は安静換気時に多周波の振動を加えて呼吸インピーダンスを測定する方法である。患者にとってより侵襲の低い検査方法であるため、従来の肺機能検査では協力や努力が難しいような小児や高齢者でも測定可能である点がメリットである。日本でも保険適応となり近年普及している。さらに、慢性閉塞性肺疾患、喘息のコントロール、肺移植後の急性拒絶反応の早期診断など多岐にわたる疾患において、従来の肺機能検査よりも感度が高いことが報告されている(7-10)。COVID-19罹患後の患者におけるオシロメトリーを用いた肺機能評価・有用性に関する報告は現在までのところ非常に限られる(11)。

【研究目的】

従来の肺機能検査では判別できないCOVID-19に伴う肺機能異常を、オシロメトリーにより検出できることを仮説とした。COVID-19感染後の患者に残存する呼吸機能障害に関して追跡すると共に、従来の肺機能検査とオシロメトリーを用いて肺機能異常検出の比較検討を行うことを目的とした。

【研究方法】

対象はCOVID-19感染によりトロント総合病院の集中治療室に入院加療後退院し同病院で経過観察されている患者、また集中治療室入室には至らない重症度ではあったがCOVID-19罹患後にトロント大学の関連施設において経過観察されている患者である。患者は感染3、6、9、12か月後を目標に、COVID-19に関連する症状の聴取、呼吸困難感の評価、6分間歩行試験、従来の肺機能検査としてスパイロメトリー（ICU入院群に関しては体プレチスモグラフィ法、肺拡散能も評価）およびオシロメトリーを施行する。既往歴・生活歴などの基本的な患者情報や臨床データは診療録やアンケートを用いて収集する。

主な解析項目は、従来の肺機能検査で努力肺活量 (FVC)、1 秒量 (FEV_1)、1 秒率 (FEV_1/FVC)、全肺活量 (TLC)、CO 肺拡散能力 (DLCO)、オシロメトリーで R5 (5Hz の呼吸抵抗)、R5-19 (5Hz と 19Hz の呼吸抵抗の差)、X5 (5Hz のリアクタンス)、AX (リアクタンスの面積)、Fres (共振周波数) とする。種々の肺機能検査は、American Thoracic Society (米国胸部学会) や European Respiratory Society (欧州呼吸器学会) のガイドラインに準じて解釈を行う (12, 13)。COVID-19 罹患後に残存する肺機能異常の頻度と経時的推移、さらに従来の肺機能検査とオシロメトリーにおける解析項目の異常検出に関する比較を行う。

【現時点での成果と今後の展望】

留学期間中のため本研究は現在も継続している段階であり、データ収集を継続している。そのため、記載内容はこれまでの研究の進捗状況にとどまる。現状では、2022 年 3 月までに計約 500 名の COVID-19 感染後の患者がリクルートされている。

Preliminary analysis として、COVID-19 感染から 3 か月時と 6 か月時の肺機能データを有する 110 名 (ICU 入院群: 24 名、一般病床入院群: 19 名、非入院軽症患者群: 67 名) に関して評価を行った。各時点における 3 群間の比較は Kruskal-Wallis test または Chi-square test、そして各群における 2 時点間の比較は Wilcoxon signed rank test を用いた。性別に 3 群差はみられなかったが ($p=0.64$)、感染年齢は 3 群差を認め非入院群で最も低年齢であった ($p<0.001$)。

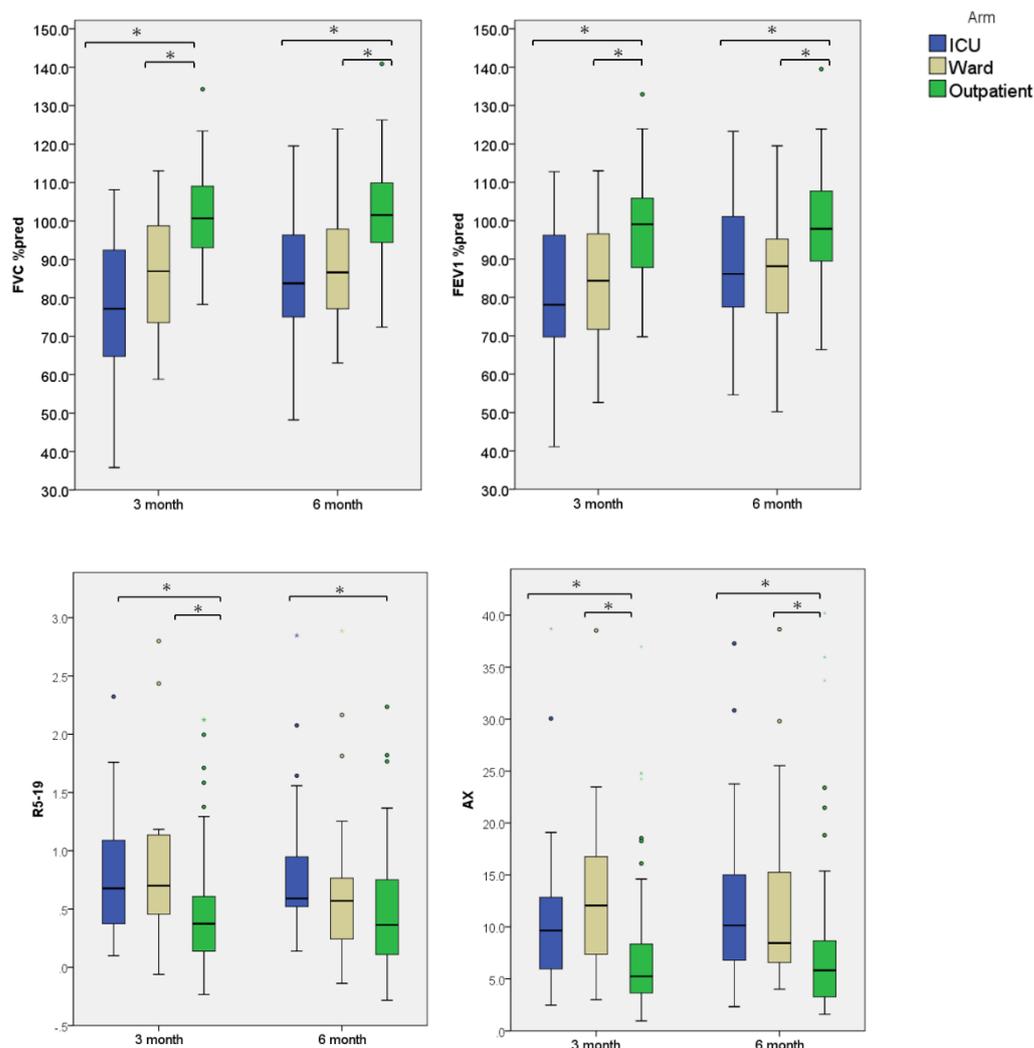
1. 各時点における 3 群間の比較

FVC %pred、 FEV_1 %pred、R5、R5-19、X5、AX、Fres の 3 か月値と 6 か月値は 3 群間で有意差がみられ、軽症群で最も肺機能値が保たれていた (図 1)。

2. 3 群における 2 時点間の比較

ICU 群では 3 か月時点と比較して 6 か月時点では、FVC %pred、 FEV_1 %pred、TLC %pred、DLCO %pred の項目に関して改善傾向を示したものの (いずれも $p<0.01$)、6 か月時点でも肺機能障害の遷延または既存の肺障害の存在が示唆された。オシロメトリーの測定項目に関しては、一般病床入院群で R5 の改善傾向を認めたが ($p=0.040$)、その他の項目に 2 時点間で統計学的有意差はなかった。6 か月時点における非入院軽症群では FVC、 FEV_1 、 FEV_1/FVC 異常 (FVC、 FEV_1 、 $FEV_1/FVC < \text{lower limit of normal}$) の割合と比較し、末梢気道病変を示唆する R5-19、AX 異常がより高頻度に認められる傾向にあった。軽症例においてもオシロメトリーは COVID-19 感染後の小気道病変を示唆する異常を検出する可能性を考えた。

図 1.3・6 か月時における ICU 入院、一般床入院、非入院軽症患者の 3 群間の肺機能検査値比較 (* < 0.05)



現時点では患者の一部データを用いた解析にとどまるため、今後、現在収集中のデータをまとめた上で、より詳細な解析を行っていく。オシロメトリーは患者にとって負担が少ないことに加えて従来の肺機能検査と比較し飛沫飛散の危険性が低いとされる(14)。COVID-19 感染後の肺機能異常同定に有用であることが明らかとなれば、患者評価の点だけでなく感染管理の観点からも有益であると考えられる。

上記研究プロジェクトの他に、肺機能検査（スパイロメトリー）の解釈において人種と与える影響に関して解析を行い、論文投稿中である。トロント総合病院で実施されるスパイロメトリーは、健常なカナダ白人データを元に作成され性別・年齢・身長を変数とする

予測値(15)を用いて評価されてきた。一方で、Global Lung Function Initiative (GLI) は 2012 年に性別・年齢・身長・人種グループを変数とし多民族に対応した基準式を作成した (GLI-2012) (16)。GLI-2012 の基準式を用いて被験者の人種を考慮して評価した場合と比較し、肺機能異常を過大評価しうる人種グループを検討した。日本では日本人データを元に日本呼吸器学会により作成された肺機能予測値を用いているが、改めて評価対象の集団を反映した肺機能参照式を選択する重要性を認識した。

現在進行中のプロジェクトに関して、残された留学期間を活用し有益な研究成果として還元できるよう努力したい。

【謝辞】

今回の留学に際しまして、海外渡航助成をご支援くださいました中山人間科学振興財団の皆様にご心より御礼を申し上げます。また、今回の留学においてご指導をいただいております Division of Respiriology, Department of Medicine, University of Toronto Chung-Wai Chow 先生、同研究室の方々、そして筑波大学呼吸器内科の医局の先生方に感謝致します。

【参考文献】

1. Wu X, Liu X, Zhou Y, et al. 3-month, 6-month, 9-month, and 12-month respiratory outcomes in patients following COVID-19-related hospitalisation: a prospective study. *Lancet Respiratory Medicine*. 2021;9(7):747-54.
2. Huang L, Yao Q, Gu X, et al. 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study. *Lancet*. 2021;398(10302):747-58.
3. Sonnweber T, Sahanic S, Pizzini A, et al. Cardiopulmonary recovery after COVID-19: an observational prospective multicentre trial. *European Respiratory Journal*. 2021;57(4) :2003481.
4. Huang C, Huang L, Wang Y, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021;397(10270):220-32.
5. Huang L, Li X, Gu X, et al. Health outcomes in people 2 years after surviving hospitalisation with COVID-19: a longitudinal cohort study. *Lancet Respiratory Medicine*. 2022 ;S2213-2600(22)00126-6.
6. 日本呼吸器学会 肺生理専門委員会 呼吸機能検査ハンドブック作成委員会. 呼吸機能検査ハンドブック. メディカルレビュー社, 東京, 2021.
7. Frantz S, Nihlén U, Dencker M, et al. Impulse oscillometry may be of value in detecting early manifestations of COPD. *Respiratory Medicine*. 2012;106(8):1116-23.
8. Cottee AM, Seccombe LM, Thamrin C, et al. Bronchodilator Response Assessed by the

Forced Oscillation Technique Identifies Poor Asthma Control With Greater Sensitivity Than Spirometry. *Chest*. 2020;157(6):1435-41.

9. Yamamoto Y, Miki K, Tsujino K, et al. Oscillometry and computed tomography findings in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *ERJ Open Res*. 2020;6(4):00391-2020.
10. Cho E, Wu JKY, Birriel DC, et al. Airway Oscillometry Detects Spirometric-Silent Episodes of Acute Cellular Rejection. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2020;201(12):1536-44.
11. Lopes AJ, Litrento PF, Provenzano BC, et al. Small airway dysfunction on impulse oscillometry and pathological signs on lung ultrasound are frequent in post-COVID-19 patients with persistent respiratory symptoms. *PLoS One*. 2021;16(11):e0260679.
12. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, et al. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2019;200(8):e70-e88.
13. King GG, Bates J, Berger KI, et al. Technical standards for respiratory oscillometry. *European Respiratory Journal*. 2020;55(2):1900753.
14. Gupta N, Sachdev A, Gupta D. Oscillometry-A reasonable option to monitor lung functions in the era of COVID-19 pandemic. *Pediatric Pulmonology*. 2021;56(1):14-5.
15. Gutierrez C, Ghezzi RH, Abboud RT, et al. Reference values of pulmonary function tests for Canadian Caucasians. *Canadian Respiratory Journal*. 2004;11(6):414-24.
16. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *European Respiratory Journal*. 2012;40(6):1324-43.