

Tomita K, Sano H, Iwanaga T, Ishihara K, Ichinose M, Kawase I, Kimura H, Hirata K, Fujimura M, Mishima M, Tohda Y.	Association between Episodes of Upper Respiratory Infection and Exacerbations in Adult Patients with Asthma.	J Asthma.	49	253-259	2012
Okada H, Hontsu S, Miura S, Asakawa I, Tamamoto T, Katayama E, Iwasaki S, Kimura H, Kichikawa K, Hasegawa M.	Changes of tumor size and tumor contrast enhancement during radiotherapy for non-small-cell lung cancer may be suggestive of treatment response.	J Radia Res.	53	326-332	2012
Hasegawa K, Kimura H, Bando YK, Takahashi Y, Wada H, Fujita M.	Tobacco, Cardiopulmonary Vascular Disease, and Aging.	Anti-aging Med.	9	51-60	2012
Tomoda K, Kubo K, Asahara T, Nomoto K, Nishii Y, Yamamoto Y, Yoshikawa M, Kimura H.	Suppressed anti-oxidant capacity due to a cellulose-free diet declines further by cigarette smoke in mice.	J Toxicol Sci.	37	575-585	2012
Morita K, Nakamine H, Inoue R, Takano M, Takeda M, Enomoto Y, Kasai T, Nonomura A, Tanaka H, Amano I, Morii T, Kimura H.	Autopsy case of primary myelofibrosis in which myeloid sarcoma was the initial manifestation of tumor progression.	Pathol Int.	62	433-437	2012
Koyama N, Matsumoto M, Tamaki S, Yoshikawa M, Fujimura Y, Kimura H.	Reduced larger VWF multimers at dawn in OSA plasmas reflect severity of apneic episodes.	Eur Respir J.	40	657-664	2012
Miki K, Maekura R, Nagaya N, Nakazato M, Kimura H, Murakami S, Ohnishi S, Hiraga T, Miki M, Kitada S, Yoshimura K, Tateishi Y,	Ghrelin treatment of cachectic patients with chronic obstructive pulmonary disease: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial.	PLoS One.	7	e35708	2012
Yamauchi M, Jacono FJ, Fujita Y, Yoshikawa M, Ohnishi Y, Nakano H, Campanaro CK, Loparo KA, Strohl KP, Kimura H.	Breathing irregularity during wakefulness associates with CPAP acceptance in sleep apnea.	Sleep Breath.			2012 in press
Tomoda K, Kimura H, Osaki S.	Distribution of collagen fiber orientation in the human lung.	The Anatomical Record.			2012 in press
熊本牧子、木村 弘.	呼吸器疾患に伴う肺高血圧症.	医学のあゆみ.		90-94	2012
木村 弘	肺循環の異常 2. 肺高血圧症.	カラー版 内科学		813-817	2012
吉川雅則、木村 弘.	Bedside Teaching 呼吸器疾患における栄養療法のエビデンス.	呼吸と循環.	60	189-197	2012
吉川雅則、木村 弘.	病態別経腸栄養法 呼吸器疾患(慢性呼吸不全).	静脈経腸栄養.	27	683-688	2012
吉川雅則、木村 弘.	COPD(慢性閉塞性肺疾患)の栄養管理.	日本医事新報.	4610	71-77	2012

山本佳史、吉川雅則、木村弘.	COPD.	Medical Practice.	29	1582-1586	2012
山本佳史、吉川雅則、木村弘.	COPD と全身併存症.	臨牀と研究.	89	16-19	2012
福岡篤彦、吉川雅則、木村弘.	在宅での栄養管理.	MB Medical Rehabilitation.	147	67-72	2012
福岡篤彦、坂口和宏、鶴山広樹、岩井一哲、山本夏子、甲斐吉郎、国松幹和、谷口道幸、菊谷勇仁、坂本裕嗣、友田恒一、吉川雅則、木村弘.	Pseudo-scimitar syndrome の 1 例.	日本胸部臨牀.	71	500-505	2012
山内基雄、木村 弘.	睡眠呼吸障害の呼吸調節、呼吸異常（呼吸パターンを含む）の最近の話題.	睡眠医療.	6	9-13	2012
木村 弘、吉川雅則	全身性炎症としての COPD	抗加齢学会雑誌.	8	534-539	2012
吉川雅則、木村 弘.	COPD の診断と治療の進歩. 合併症：栄養障害	日内会誌.	101	1562-1570	2012
中野博	睡眠時無呼吸症候群の診断と治療	臨牀と研究	89	761-766	2012
Hiroshi Nakano, Kenji Hirayama, Yumiko Sadamitsu, Shizue Shin, Tomoaki Iwanaga	Mean tracheal sound energy during sleep is related to daytime blood pressure	Sleep	in press		

#### IV. 研究成果の刊行物・別刷

物質を配合した栄養剤を用いた EN を行うことによって ARDS 症例の死亡率が低下し、酸素化能やその他の臨床指標が改善することを報告している。

#### 【文献】

- 1) Braunschweig CL, Levy P, Sheean PM, et al. Enteral compared with parenteral nutrition: A meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2001; 74: 534-42.
- 2) Adams S, Dellinger EP, Wertz MJ. Enteral versus parenteral nutritional support following laparotomy for trauma: a randomized prospective trial. *J Trauma* 1986; 26: 882-91.
- 3) Braunschweig CL, Levy P, Sheean PM, et al. Enteral compared with parenteral nutrition: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2001; 74: 534-42.
- 4) 井上善文. 周術期における血管内留置カテーテルの管理. *日本外科感染症学会雑誌* 2005; 2: 359-70.
- 5) Mentec H, Dupont H, Bocchetti M, et al. Upper digestive intolerance during enteral nutrition in critically ill patients: Frequency, risk factors, and complications. *Crit Care Med* 2001; 29: 1955-61.
- 6) ASPEN. Board of Directors and the Clinical Guidelines Taskforce: Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. *JPEN. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 2002; 26(Suppl): 1-138.
- 7) Heyland DK, Dhaliwal R, Drover JW, et al. Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients. *JPEN. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 2003; 27: 355-73.
- 8) Gadek JE, DeMichele SJ, Karlstad MD, et al. Effect of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in patients with acute respiratory distress syndrome. *Enteral Nutrition in ARDS Study Group. Crit Care Med* 1999; 27: 1409-20.
- 9) Singer P, Theilla M, Fisher H, et al. Benefit of an enteral diet enriched with eicosapentaenoic acid and gamma-linolenic acid in ventilated patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 2006; 34: 1033-8.
- 10) Pontes-Arruda A, Aragao AM, Albuquerque JD. Effects of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in mechanically ventilated patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34: 2325-33.
- 11) Pontes-Arruda. The use of an inflammation-modulating diet in patients with acute lung injury or acute respiratory distress syndrome: A meta-analysis of outcome data. *JPEN. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 2008; 32: 596-605.

医療法人川崎病院外科  
井上 善文

# 7

## 慢性呼吸不全に対する栄養管理

### KEY POINTS

- ① COPD 患者に栄養障害は高頻度に認められ、特に肺気腫病変優位型で多い。
- ② COPD の栄養障害は予後因子としても重要であり、骨粗鬆症などを通じて QOL の低下と深く関連している。
- ③ 栄養治療には適切な栄養アセスメントが必要である。

- ④ 栄養治療のみでは効果が確立していない。包括的呼吸リハビリテーションの一環として行うべきである。

### はじめに

慢性呼吸不全 (chronic respiratory failure: CRF) は疾患名ではなく、症候群名である。慢性に呼吸不全を呈する状態をいう。詳細は別項

(6.呼吸障害の病態と診断)に譲るが、その中でも特に、近年、増加の傾向がある慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease : COPD) はやせを呈し、栄養障害が重要な予後因子になっている。本項では、慢性呼吸不全を呈し、栄養障害が問題となる COPD を中心に解説する。

## 【1】慢性呼吸不全での栄養障害の頻度

在宅呼吸ケア白書によると、在宅酸素療法を受けている疾患別患者数は COPD が 45% を占め最大で、次いで肺結核後遺症 (12%)、肺癌 (6%)、さらに肺線維症、間質性肺炎、塵肺、膠原病肺、農夫肺を合わせた 18% となっている。呼吸不全の原因として COPD が最も頻度が高く重要な疾患であることがわかる<sup>1)</sup>。

厚生省特定疾患「呼吸不全」調査研究班の平成 6 年度研究業績によれば、% 標準体重 (% ideal body weight : % IBW) の 90% 未満の体重減少を呈する頻度は肺気腫で約 70% に、肺結核後遺症で約 60%、間質性肺炎で約 35% に認められた<sup>2)</sup>。また 2008 (平成 20) 年に厚生労働省の同研究班で再調査されたところ、COPD 全体では BMI (body mass index) が 20 kg/m<sup>2</sup> 未満の体重減少の頻度は約 30% と以前の調査より低率であった<sup>3)</sup>。世界保健機関 (WHO) と米国心臓肺血液研究機構 (NHLBI) の合同委員会による

世界的ガイドラインである “Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease” (GOLD) では COPD の約 40% にやせが認められるとされ<sup>4)</sup>、呼吸器の疾患としてだけでなく全身性の影響の 1 つとして重要であると認識されている (表 19-7-1)。しかし各報告間にばらつきがある理由として、日本の平成 20 年度呼吸不全研究班分では 1994 (平成 6) 年に比べ若干軽症者の多いデータになっていることも一因であり、外国の報告との差では肺気腫病変優位型と末梢気道病変優位の割合などが影響していることが考えられている。

## 【2】COPD の栄養障害の病態生理

COPD の疾患としての定義や病態に関しては別項 (6. 呼吸障害の病態と診断) に譲るが、栄養状態に関する病態生理を考察する。COPD でやせが多いことを述べてきたが、COPD は肺気腫病変優位な病態と末梢気道病変優位な病態に分類される。高分解能 CT で評価した COPD の phenotype (肺気腫病変優位型と末梢気道病変優位型) と BMI の関連では肺気腫病変優位型では BMI の低下が半数で認められたが、末梢気道病変優位型では 12.5% と低率であった<sup>5)</sup>。よって気腫病変優位型の COPD では体重減少が顕著であるといえる。気腫化の過程と栄養状態が関連する可能性も示唆されている。

### 1) 体重

体重 (または BMI) に関する報告は多い。BMI が呼吸機能とは独立した予後因子であることは GOLD にも Grade A のエビデンスとして明記されている<sup>4)</sup>。また BMI は予後規定因子として重要であるが、BMI より除脂肪量 (fat free mass : FFM または lean body mass : LBM) が予後因子として重要であるとの報告もある<sup>6)</sup>。しかし、体重の改善を目的として栄養補給を行っても改善しにくい一群 (non-responder) の COPD 患者があり、その群の特徴は高齢者、食欲不振者または炎症性サイトカインが高値の患者であることが示されており<sup>7)</sup>、全身性炎症の影響で栄養補給への反応性が異なる可能性も示唆されている。Celli らによって提唱された BODE index は BMI (B)、

表 19-7-1 COPD の全身性影響

- 悪液質：除脂肪体重の減少
- 骨格筋力の消耗：アポトーシス、廃用性萎縮
- 骨粗鬆症
- うつ状態
- 正球性正色素性貧血
- 心血管病変のリスク上昇：CRP の上昇に関連した

(Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease, NHLBI/WHO Workshop report. Bethesda, National Heart, Lung and Blood Institute. April, 2001 (Updated 2008). GOLD website (<http://www.goldcopd.org>). 2010. より引用)

閉塞性換気障害 (O)、呼吸困難 (D)、運動能 (E) それぞれをスコア化して評価したとき、1秒量 (FEV<sub>1</sub>% pred) による重症度分類よりも有効な予後予測因子であると報告され<sup>8)</sup> 栄養状態の予後への関与が再確認されている。

## 2) 体成分

体成分は脂肪量 (fat mass : FM) と LBM に分類される。LBM は筋蛋白量の指標であり LBM の減少は筋蛋白量の減少と密接に関連する。COPD 患者では閉塞性換気障害 (FEV<sub>1</sub>) や肺過膨張 (RV/TLC) の指標と相関を示す<sup>9)</sup>。すなわち、肺気腫型 COPD の進行とともに筋蛋白量の減少が起こっていることが示されている。また、LBM は最大酸素摂取量 ( $\dot{V}CO_2max$ ) や6分間歩行試験 (6 MD) などで示される運動耐容能の減少と密接に関連している。COPD の進行とともに disuse atrophy が進行し、筋蛋白量の減少と運動耐容能の低下が引き起こされている。

FM は COPD 患者では、体重減少とともに初期に減少することが知られている。脂肪組織は単なるエネルギー源の貯蔵機能だけではなく摂食や生殖、代謝、免疫および動脈硬化にかかわる多様な生理活性物質 (アディポサイトカイン) を産生・分泌している。アディポサイトカインの一種アディポネクチン (adiponectin : APN) は脂肪細胞から分泌されるアディポサイトカインである。

抗炎症、抗動脈硬化作用を有し内臓脂肪量とは逆相関し、肥満者では血中濃度が低下していることが知られ、血中 APN 濃度の低下は心血管疾患のリスクファクターの1つである。日本の COPD 患者では血中 APN が高度に上昇しており血中腫瘍壊死因子 (tumor necrosis factor- $\alpha$  : TNF- $\alpha$ ) と正の相関をすることから、全身性炎症に対して防御的な分泌動態を示す可能性が示唆された<sup>10)</sup>。

COPD 患者の骨塩量に関して最近注目されている。骨粗鬆症は椎体の圧迫骨折を引き起こし高齢者の長期臥床の原因となることで、QOL を低下させる大きな原因の1つである。GOLD でも COPD の重要な併存症の1つと位置づけられている。COPD 患者でも栄養障害と骨粗鬆症は密接に関連している。

## 3) エネルギー消費量

エネルギー消費量は間接カロリーメトリー法で測定する。それらの結果では COPD 患者ではエネルギー消費量が増大しており、体重減少をきたす主因と考えられている。エネルギー消費量の増大の原因としては、換気メカニクスの障害すなわち呼吸運動に要するエネルギーの増大と全身性炎症の関与が推測されている。そこに摂食調節因子 (神経伝達物質、神経ペプチド、ホルモン、サイトカインなど) が複雑に影響して、食欲を低下させるとエネルギー摂取量の減少も加わり、エネルギー

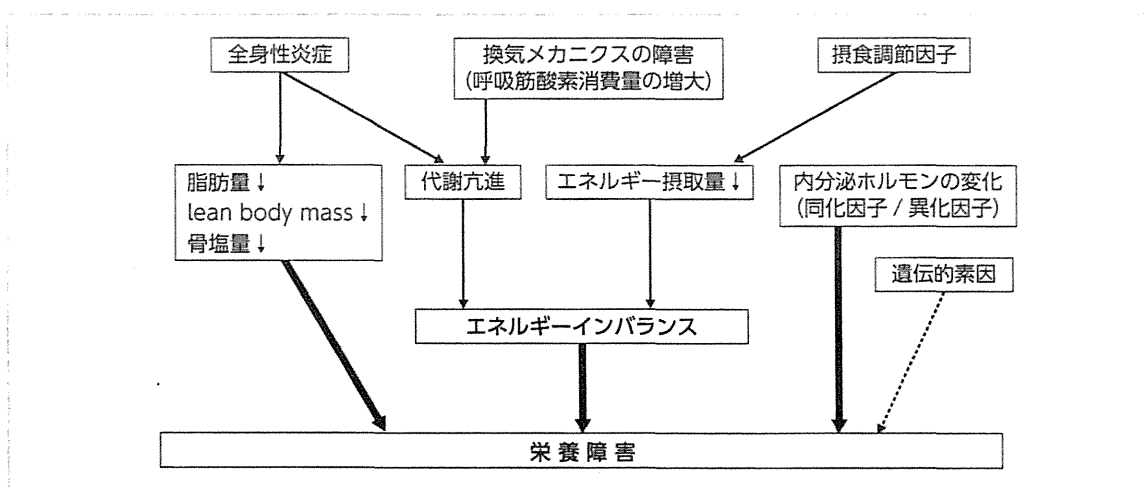


図 19-7-1 COPD における栄養障害のメカニズム  
(吉川雅則, 木村弘, 臨床栄養学会誌, 2010 ; 32 : 3-10, より引用)

インバランスが助長され栄養障害が進行する (図 19-7-1)。

### [3] 栄養管理の実際

#### 1) 栄養アセスメント

栄養アセスメントの方法としては、栄養管理チームが作動している現場では日常業務として定着した感がある。日本呼吸器学会の『COPD 診断と治療のためのガイドライン』に記載されている評価項目を表 19-7-2 に示す。必須の項目で食習慣は食事の時間、準備者 (自分で作るか否か)、食事時間前の呼吸の調整法などを問う。また食事時の臨床症状については、呼吸困難や腹部膨満などについて問診する。また、可能であれば食事調査 (3 日以上) で通常の摂取エネルギー量と栄養素について調査する。そのうえで安静時エネルギー消費量 (resting energy expenditure : REE) を間接カロリメトリー法で確定できると、通常の摂取エネルギーと消費エネルギーのバランスが明

表 19-7-2 推奨される栄養評価項目

<b>必須の評価項目</b>
体重 (% IBW、BMI)、食習慣、食事摂取時の臨床症状の有無
<b>行うことが望ましい評価項目</b>
食事調査 (栄養摂取量の解析)、安静時エネルギー消費量 (REE)、%上腕囲 (% AC)、%上腕三頭筋部皮下脂肪厚 (% TSF)、%上腕筋囲 (% AMC : $AMC=AC-\pi \times TSF$ )、血清アルブミン
<b>可能であれば行う評価項目</b>
体成分分析 (LBM、FM など)、RTP 測定、血漿アミノ酸分析 (BCAA/AAA)、握力、呼吸筋力、免疫能

% IBW : %標準体重, BMI : 体格指数, LBM : 除脂肪量, FM : 脂肪量  
BCAA/AAA : 分枝鎖アミノ酸/芳香族アミノ酸 (=フィッシャー比)

注 1) % IBW 判定

90% > % IBW ≥ 80 : 軽度体重低下

80% > % IBW ≥ 70 : 中等度体重低下

70% > % IBW : 高度体重低下

注 2) BMI 判定

30 > BMI ≥ 25 : 体重過多

25 > BMI ≥ 18.5 : 標準体重

18.5 > BMI : 低体重

(日本呼吸器学会, COPD 診断と治療のためのガイドライン第 3 版, 2009, 97, より引用)

表 19-7-3 Harris-Benedict の式

男性

$$BEE = 66.5 + 13.75 \times \text{体重 (kg)} + 5.0 \times \text{身長 (cm)} - 6.78 \times \text{年齢 (歳)}$$

女性

$$BEE = 655.1 + 9.56 \times \text{体重 (kg)} + 1.85 \times \text{身長 (cm)} - 4.68 \times \text{年齢 (歳)}$$

注) BEE : 基礎エネルギー消費量 (kcal/日)

らかになる。総エネルギー消費量は健康成人で実測 REE の 1.3 倍程度である。予測 REE は信頼できる予測式の少ない中、Harris-Benedict の式が一般的である (表 19-7-3)。

#### 2) 栄養治療

栄養治療は経口摂取を基本とする。REE の 1.2 ~ 1.3 倍が一般的な総エネルギー消費量である。したがって COPD 患者では健常人に比較して REE 自体が 1.2 ~ 1.3 倍程度に高進しているため、栄養摂取目標は、実測 REE で考えるとき、REE の 1.5 倍とする。予測 REE で考えると健常人データからの予測であり 1.7 倍程度と考えられる<sup>11)</sup>。食事調査から推測される摂取量が必要量に満たない場合は、食事指導にて栄養摂取を促す。具体的に何をどれくらい増やして摂食するかを栄養士に指導してもらう。それでも、摂食が増やせない場合は、栄養補助食品のようなものを使用して栄養補給する。腹部膨満などで量的に摂取を増やせない場合は、脂質を多く含む食品でエネルギー補給を考えるべきである。一般に知られているように、炭水化物、蛋白質の 1 g 当たりのエネルギーは 4 kcal であり、脂質では 9 kcal ある。少量で高いエネルギーを得るためには脂質を重視する。また、高二酸化炭素血症をきたしている場合でも、脂質の比率を増やしてやると呼吸商を考慮すると、換気系への負担が改善する可能性がある。全体の流れを図 19-7-2 に示す。

栄養治療は包括的呼吸リハビリテーション (呼びハ) の一環として行われるべきである。呼びハの基本は運動療法であり、薬物療法、肺理学療法、患者教育が行われ、栄養指導・治療もその一環である。

### 栄養アセスメント

1. 問診（食習慣、食事調査）
2. 身体所見：身長、体重、体成分分析
3. 臨床検査：アルブミン、RTP

### 栄養治療

1. 必須エネルギー量算定
  - (ア) Harris-Benedict の式から BEE を算定  
 $BEE \times 1.7$
  - (イ) 間接カロリメトリー法で REE を実測  
 $REE \times 1.5$
2. 栄養成分の決定
  - (ア) 二酸化炭素蓄積傾向のある COPD  
脂肪摂取を多めに
  - (イ) 二酸化炭素が正常の COPD  
特に成分の調整をしない
3. 栄養指導
  - (ア) 分食を勧める
  - (イ) 食事前の安静
  - (ウ) 労作を減らした調理法の工夫
  - (エ) 炭酸飲料など腹満をきたす食料を控える
  - (オ) 少量で高いエネルギーの食事

### 再評価(3~4か月後)

初期の栄養アセスメントを再び行う

### 図 19-7-2 COPD に対する栄養治療の流れ

(福岡篤彦他：臨床栄養治療の実践病態別編 2008. 東京：金原出版；270. より引用改変)

### 3) 再評価

栄養補給の効果は薬物療法のように早く効果が判定できるわけではない。3 ヶ月以上の長い経過で再評価すべきである。再評価時は初期と同様の項目に関して評価して効果の有無を判定し栄養処方を見直すべきである。

### 4) 栄養管理のエビデンス

栄養管理のみでのエビデンスはまだ確立していない。GOLD では栄養障害が予後に影響を与えることに関しては Grade A のエビデンスが与えられている。しかし、米国静脈経腸栄養学会 (ASPEN) や欧州静脈経腸栄養学会 (ESPEN) のガイドラインでは、栄養治療、栄養管理のみで

の有効性には否定的である。十分な栄養補給は推奨しているが、ASPEN のガイドラインでは炭水化物過剰の害にも言及している。繰り返しになるが、運動療法など包括的呼吸リハビリテーションの一環としての位置づけで重要な要素の 1 つであることにはほぼコンセンサスが得られていよう。

### 【文 献】

- 1) 日本呼吸器学会肺生理専門委員会在宅呼吸ケア白書ワーキンググループ編. 第 1 部医療担当者アンケート調査結果 [1] 在宅酸素療法. 在宅呼吸ケア白書. 東京：メディカルレビュー社；2010. 3-25.
- 2) 成田亘啓, 夫彰啓, 米田尚弘, 他. 慢性呼吸不全 (準呼吸不全を含む) 患者の栄養状態～全国の大施設アンケートより～ (第 2 報). 厚生省特定疾患呼吸不全調査研究班平成 6 年度研究報告書；1995. 24-8.
- 3) 吉川雅則, 山内基雄, 山本佳史, 他. 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の栄養状態および併存症の実態調査. 厚生労働省呼吸不全調査研究班平成 20 年度研究報告書；2009. 247-51.
- 4) Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease, NHLBI/WHO Workshop report. Bethesda, National Heart, Lung and Blood Institute. April, 2001 (Updated 2008). GOLD website (<http://www.goldcopd.org>). 2010.
- 5) Kitaguchi Y, Fujimoto K, Kubo K, et al. Characteristics of COPD phenotypes classified according to the findings of HRCT. Respir Med 2006 ; 100 : 1742-52.
- 6) Mador MJ. Muscle mass, not body weight, predicts outcome in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2002 ; 166 : 787-8.
- 7) Creutzberg EC, Schols AM, Weling-Scheepers CA, et al. Characterization of nonresponse to high caloric oral nutritional therapy in depleted patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2000 ; 161 : 745-52.
- 8) Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2004 ; 350 : 1005-12.
- 9) 吉川雅則. 全身性疾患としての COPD における栄養評価・対策の臨床的意義. 呼吸 2004 ; 23 : 67-78.
- 10) Tomoda K, Yoshikawa M, Itoh T, et al. Elevated circulating plasma adiponectin in underweight patients with COPD. Chest 2007 ; 132 : 135-40.
- 11) 福岡篤彦, 吉川雅則, 玉置伸二, 他. COPD の栄養指導の位置づけとエビデンス. 呼吸管理学会誌



2005 : 14 : 395-403.

吉野町国民健康保険吉野病院内科

福岡 篤彦

奈良県立医科大学内科学第二講座

吉川 雅則

奈良県立医科大学内科学第二講座

木村 弘

# 2 呼吸の制御

## KEY POINTS

- ① 脳幹部呼吸中枢により呼吸は調節されている。
- ② なかでも延髄および橋は呼吸調節に重要な役割を果たす。
- ③ 呼吸調節系には化学調節系、神経調節系、および行動調節系がある。

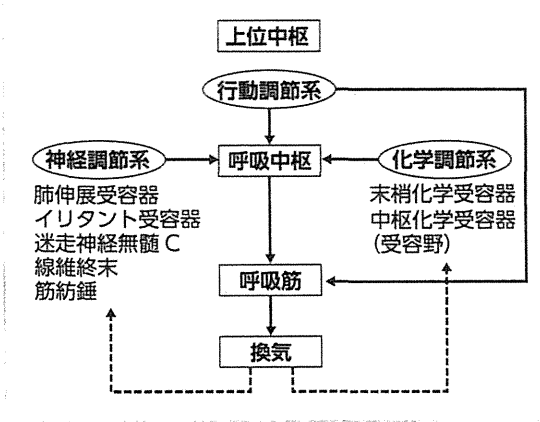


図 2-2-1 呼吸調節系の概略  
 (泉崎雅彦, 木村弘, 2.呼吸療法に必要な解剖・生理の基礎知識. 呼吸の制御. 3学会合同呼吸療法認定士認定委員会編. 呼吸療法テキスト. 改訂第2版. 東京:克誠堂出版; 2005. 12-6. より引用)

### [1] 呼吸調節系の概略

呼吸の大きさやリズムは、延髄や橋を中心とする脳幹部に存在する呼吸中枢によって決定される。化学調節系、神経調節系、および行動調節系からなる呼吸調節系からの情報は、呼吸中枢に影響を与え、呼吸中枢からの出力を自動的に適切なレベルに調節する。脳幹部呼吸中枢からの呼吸運動指令は、脊髄にある呼吸運動ニューロンへと出力される。

化学調節系は代謝調節系とも呼ばれる。延髄腹側や総頸動脈分岐部近傍にある化学受容器を介して体内の酸素や二酸化炭素をモニターし、それらを適正なレベルに保つよう換気量を調節している。神経調節系では、換気運動が上気道や肺、呼吸筋に存在する機械的受容器を刺激し、求心性神経線維を介して肺の膨らみ具合など換気運動に関する情報を呼吸中枢に与える。行動調節系とは上位中枢による呼吸調節系のことを意味するが、これは随意性呼吸調節系と不随意性呼吸調節系とに分類される。行動調節系は、呼吸の自動調節系ともいえる脳幹部呼吸中枢の活動に影響を与える(図 2-2-1)<sup>1-4)</sup>。

### [2] 呼吸中枢

呼吸の基本的なリズムやパターンを形成する機構は延髄や橋を中心とする脳幹部に存在することは間違いない。橋と延髄との間で切断しても呼吸のリズムは失われないが、延髄と上位頸髄(C1)の間を切断すると呼吸を維持することはできなくなる。したがってリズム形成機構の中心は脳幹部の中でも延髄にあると考えられている<sup>1)</sup>。橋にある呼吸中枢は呼吸リズムの細かい調節に関与している<sup>2)</sup>。各呼吸調節系からの情報は呼吸中枢の中で統合され、呼吸中枢からの呼吸運動出力が自動的に適切なレベルに調節される。

#### 1) 延髄呼吸中枢

延髄の呼吸中枢群は大きく2つに分けることができる。延髄背側部の孤束核の腹外側にある背側呼吸ニューロン群(dorsal respiratory group: DRG)と延髄腹側部の疑核と後疑核を中心とした腹側呼吸ニューロン群(ventral respiratory

group : VRG) とである。DRG は吸息ニューロンからなり、横隔神経に吸息ドライブを送り横隔膜の活動を維持している。また末梢化学受容器である頸動脈体や大動脈小体からの動脈血酸素分圧 ( $\text{PaO}_2$ ) や pH の情報や、肺や呼吸筋にある機械的受容器からの情報は、舌咽神経や迷走神経を介して孤束核へもたらされる。DRG が孤束核にあることから、これらの求心性情報が DRG で統合されると考えられる。統合された情報は VRG にも伝達される。

VRG は吸息ニューロンと呼息ニューロンの両方よりなり、肋間筋や腹筋にドライブを送る。

VRG を構成する後疑核の尾側部には呼息ニューロンが存在し、吻側部には吸息ニューロンが存在している。吸息ニューロンの多くは肋間筋の運動ニューロンに出力を送っている。また疑核からは喉頭や咽頭の筋を支配する迷走神経や舌咽神経の運動線維が投射しており、呼吸運動に伴う上気道の開閉などに関与している。VRG のさらに吻側部にも呼息ニューロンがあり、Bötzinger complex と呼ばれている。また Bötzinger complex のすぐ尾側には呼吸リズム形成にきわめて重要な役割を果たすと考えられる pre-Bötzinger complex が存在する。しかしながら近年、呼吸リズムが吻側腹外側延髄、傍顔面神経呼吸ニューロングループ (parafacial respiratory group : pFRG) に存在する吸息先行型 (Pre-I) ニューロンにより形成される可能性も示唆されている。

## 2) 橋呼吸中枢

橋上部に存在する pontine respiratory group は吸息を終了させるメカニズム (オフスイッチメカニズム) に関与し、呼吸のリズムに影響を与える。橋上部に存在する nucleus parabrachialis medialis and Kölliker-Fuse nucleus (NPBM & KF) と呼ばれる細胞集団が重要と考えられている。呼吸調節中枢 (pneumotaxic center) とも呼ばれ、呼吸リズムの微妙な調節を行っていると考えられている。実験により橋上部を除去すると、吸息がなかなか終了せず呼吸のリズムが遅くなる。逆に同部を刺激すると、吸息が途中で終了し呼息へスイッチしてしまう。

## [3] 呼吸調節系

### 1) 化学調節系

呼吸の目的は、生体のエネルギー産生に必要な酸素を体内に取り込み、代謝活動により生じた二酸化炭素を排出するということである。化学調節系は、化学受容器を介して体内の酸素や二酸化炭素を監視し、これらの量をより至適なレベルに保つよう呼吸量を調節している。酸素は、主として頸動脈体にある末梢化学受容器によってモニターされる。この受容器は  $\text{PaO}_2$  の低下に反応し、情報は求心性線維を通して延髄の孤束核に伝わり換気が亢進する。二酸化炭素は、延髄腹側表面に存在すると考えられている中枢化学受容器 (受容野) を介して呼吸中枢を刺激する。

#### (1) 末梢化学受容器

頸動脈体は、総頸動脈分岐部に存在する  $7 \times 5$  mm ほどの大きさの小器官で、その求心性線維は舌咽神経の分枝である洞神経である。非常に血流が豊富で、 $\text{PaO}_2$  の低下や動脈血二酸化炭素分圧 ( $\text{PaCO}_2$ ) の上昇、動脈血 pH の低下に反応するが、生理的には  $\text{PaO}_2$  の低下に対する反応が特に重要である。この器官からの求心性刺激の頻度は  $\text{PaO}_2$  が 60 mmHg 前後以下に低下すると急激に増加し、換気を刺激する。頸動脈体を除去すると低酸素に対する換気の応答がなくなることから、実質的には頸動脈体が低酸素に対する換気応答を引き起こす唯一の器官といえることができる。したがって化学受容器として大動脈弓に大動脈小体が存在するが、ヒトではあまり重要ではないと考えられている。安静換気に対する末梢化学受容器の影響は少ない。

頸動脈体の  $\text{PaCO}_2$  に対する反応は、中枢化学受容器の  $\text{PaCO}_2$  に対する反応に比べると、その相対的意義は小さい。 $\text{PaCO}_2$  の上昇に対する生体の換気応答のうち、頸動脈体の関与は 10 ~ 20% と考えられている。しかし中枢化学受容器に比べて応答が速く、初期の換気応答に関与していると考えられている<sup>1)</sup>。

#### (2) 中枢化学受容器 (中枢化学受容野)

安静換気時には中枢化学受容器からの刺激が化学調節系の主体をなす。中枢化学受容器は  $\text{PaCO}_2$  の変化に伴う脳脊髄液 (cerebrospinal fluid :

CSF) の  $\text{PCO}_2$  と  $\text{H}^+$  の変化に反応するが、特に  $\text{H}^+$  の変化が重要であると考えられている。化学受容器そのものは解剖学的にはとらえられていないが、多くの研究により中枢化学受容器は延髄腹側表面に存在すると考えられている。中枢化学受容器野は CSF に囲まれており、血液脳関門 (blood-brain barrier : BBB) の存在により血液との直接の接触はない。しかし二酸化炭素は BBB を容易に通過するため、 $\text{PaCO}_2$  の増大により CSF 中の二酸化炭素が変化する。血液に比べ CSF の緩衝能力が低いため、CSF の二酸化炭素の増加により  $\text{H}^+$  が上昇し、中枢化学受容器を刺激して換気が亢進する<sup>1,2)</sup>。

## 2) 神経調節系

呼吸調節系の重要な役割に呼吸の数と大きさのバランスをより適正に保つことがある。神経調節系は「どの程度肺は膨らんでいるか」などの換気運動についての情報を呼吸中枢へもたらす。換気運動が上気道や肺、呼吸筋に存在する機械的受容器を刺激し、求心性神経線維を介して呼吸性反射を引き起こす。受容器は、その求心性情報の経路から、①迷走神経性、②非迷走神経性(胸壁の受容器)に分けることができる。また、上気道に存在する受容器を介する③上気道反射も呼吸調節系として重要な働きをもつ。

### (1) 迷走神経性反射

#### a) 肺伸展受容器

肺の気道平滑筋には肺伸展受容器 (pulmonary stretch receptor) が存在する。順応が遅いことから slowly adapting pulmonary stretch receptor とも呼ばれる。肺が膨張すると活動し、迷走神経有髄線維を介してインパルスを孤束核へ送る。活動がある強さになると吸息を抑制することが示されており、Hering-Breuer 吸息抑制反射と呼ばれている。吸息から呼息への切り替えを促進し、吸息時間の決定に関与している (オフスイッチメカニズム)。オフスイッチメカニズムがなくなると、吸息時間が延長し、それに伴い 1 回換気量も増大する。動物では、この反射系が呼吸リズム形成に重要な役割を果たしていることが示されている。一方ヒトでは、1 回換気量が 800 ~ 1,000 ml を超えるとこの反射系が機能するようになるため、

安静換気への関与は少ないと考えられている。運動時などの換気増大時の呼吸調節に関与し、呼吸仕事量の適正化に貢献している可能性がある。

オフスイッチメカニズムには橋にある呼吸調節中枢とこの肺伸展受容器が関与する。例えば、迷走神経を切断して肺伸展受容器から中枢への入力なくなると、オフスイッチメカニズムの機能はなくなるものの低下し、吸息から呼息の切り替えが遅れ、長い吸息時間を要する。

#### b) イリタント受容器

気管、中枢気管支の表面に存在し、主に咳嗽反射に関与する。順応が速いことから rapidly adapting pulmonary stretch receptor とも呼ばれる。肺の膨張や虚脱などの機械的な刺激だけではなく、喫煙やアンモニア、ヒスタミンなどの化学的な刺激にも反応し、迷走神経有髄線維を介して反射的に呼吸を促進し、咳嗽や粘液分泌、気道収縮を引き起こす。異物の侵入を防ぐ役割がある。安静換気への関与は不明である。

#### c) 迷走神経無髄 C 線維終末 (C-fiber ending)

迷走神経無髄 C 線維終末は機械的受容器として機能する。肺毛細管近傍の肺実質に存在するものを pulmonary C-fiber ending、気管支内に存在するものを bronchial C-fiber ending と呼ぶ。pulmonary C-fiber ending は、J 受容器 (juxtapulmonary capillary receptor) とも呼ばれる。C-fiber ending は、肺間質の組織間液の容積増大やヒスタミンやプロスタグランジンなどの化学物質刺激によって刺激される。伝達速度の遅い迷走神経無髄 C 線維を介して中枢に伝えられ、速くて浅い呼吸を引き起こす。時に、無呼吸が引き起こされることもあり、気道収縮や気道分泌も促進する。C-fiber ending は通常の呼吸パターンへの関与は少ないが、肺水腫や肺に炎症が生じた病態下での呼吸調節に関与する。C-fiber ending への刺激は、肺水腫、肺血栓塞栓症、間質性肺炎などの際の呼吸促進や呼吸困難感の原因の一部と考えられている。

### (2) 非迷走神経性反射

#### a) 筋紡錘

深部感覚を受容する固有受容器が胸壁の呼吸筋や関節に存在し、そこからの情報が呼吸調節系に関与している。呼吸筋には筋紡錘やゴルジ聴器官

が存在し、それらからの求心性入力呼吸調節系に影響を与える。

筋紡錘は肋間筋に密に存在する。筋紡錘は結合組織で包まれた特殊な筋線維（錘内筋）の束よりなり、筋紡錘の外の筋線維である錘外筋と平行して存在している。筋紡錘内には、1次終末と2次終末という2種類の感覚受容器がある。1次終末は筋の伸張に反応して活動を高めIa求心性線維を介して脊髄の $\alpha$ 運動ニューロンと単シナプス性に結合し、脊髄反射を引き起こして支配筋を収縮させる。伸張に対する1次終末の応答性は、錘内筋を支配する $\gamma$ 運動ニューロンの影響を受ける。 $\gamma$ 運動ニューロンは $\alpha$ 運動ニューロンと同時にその活動性を高め、錘内筋を収縮させることにより、錘外筋収縮によって起こる受容器の感受性低下を防いでいる（ $\alpha$ - $\gamma$ 連関）。したがって錘外筋の収縮中であっても、その筋の収縮が妨げられるような状況では筋紡錘活動が高まりIa求心性線維を介して支配筋に強い反射性収縮が起こる。呼吸運動に大きな気道抵抗などの負荷が加わった場合、反射的に負荷に打ち勝つように呼吸筋（肋間筋）の収縮力が高まり、1回換気量が保たれる。これは負荷補償反射とも呼ばれ、呼吸調節は脊髄レベルでも行われている。横隔膜には筋紡錘が少ないために負荷補償反射はあまり働いていないと考えられているが、肋間筋の筋紡錘からの脊髄分節間反射により横隔膜の収縮は高まる。

筋紡錘の求心性出力は脊髄レベルだけではなく、上位中枢にも伝達されている。特徴的なものは呼吸感覚への影響である。肋間筋の筋紡錘活動が呼吸感覚に影響を与え、呼吸困難感に関与していることが示されている<sup>5)</sup>。

#### b) ゴルジ腱器官

筋が収縮するとゴルジ腱器官の膠原線維が引き伸ばされ、ゴルジ腱器官からのIb求心性線維と脊髄の抑制性介在ニューロンを介して、支配筋の $\alpha$ 運動ニューロンを抑制する。ゴルジ腱器官は横隔膜や肋間筋に存在し、この求心性活動の高まりは吸息を抑制する。

### (3) 上気道反射

#### a) 上気道の受容器

上気道の開存性に関与する圧受容器を介する反射が重要である。横隔膜などの吸息筋の収縮によ

り上気道内に陰圧が生じるため、上気道の虚脱を防ぐように通常オトガイ舌筋や後輪状披裂筋などの気道開大筋群が働いている。上気道の陰圧が強くなると圧受容器が刺激され、反射性に上気道開大筋群の収縮が強まる<sup>6)</sup>。ほかにも気道防御反射を担うイリタント受容器や温度変化に反応する冷受容器が存在し、咳嗽反射や気道収縮に関与している。

### 3) 行動調節系

上位中枢による呼吸調節系である行動調節系は、随意性と不随意性とに分けることができる。

#### (1) 随意性呼吸調節系

随意性呼吸調節系の中枢は大脳皮質運動野を中心とした神経系にある。その出力経路は脳幹部呼吸中枢を経由するものだけではなく、他の骨格筋と同様に皮質脊髄路を下向して脊髄の呼吸運動ニューロンへ出力を送るものがある<sup>3)</sup>。意識的に息をこらえたり、呼吸を大きくしたりすることができることからわかるように、脳幹部中枢による自動調節系を超えて臓器の活動を調節することができるという点で、随意性調節系は呼吸にきわめて特異的な存在である。

#### (2) 不随意性呼吸調節系

睡眠覚醒のステージが、呼吸の化学調節系や上気道反射に影響を及ぼすことはよく知られている<sup>7)</sup>。発声や笑うときの呼吸も行動性調節として上位中枢によって自動的に調節されている。また大脳辺縁系の関与する情動による呼吸変動も不随意性呼吸調節としてあげられる。喜び、怒り、恐れ、悲しみなど情動の変化が呼吸パターンに影響を与え、動物実験でも情動の中枢と考えられている扁桃体への電気刺激は呼吸を促進することが示されている<sup>8)</sup>。

#### 【文 献】

- 1) Levitzky MG. The control of breathing. In : Nogueira I, Edmonson KG, eds. Pulmonary physiology. 6th ed. New York : McGraw-Hill ; 2003. 188-214.
- 2) 笛木隆三, 富岡眞一訳. 呼吸の調節. 呼吸の生理. 第3版. West JB. Respiratory physiology ; The essentials. 5th ed. 東京 : 医学書院 ; 1997. 121-37.
- 3) Pokorski M. Control of breathing. In : Cherniack

NS, Altose MD, Homma I, eds. Rehabilitation of the patient with respiratory disease. New York : McGraw-Hill : 1999. 69-86.

- 4) 本田良行, 西村正治. 呼吸中枢活動, 換気応答の測定と肺胞低換気. 肺機能セミナー編. 臨床呼吸機能検査. 第5版. 岩手県. 興版社: 1998. 176-92.
- 5) 泉崎雅彦, 本間生夫. 呼吸困難感のメカニズム. 呼吸と循環 2003; 51: 57-65.
- 6) 西野卓. 上気道の呼吸調節. 川上義和編. 呼吸調節のしくみ. 東京: 文光堂: 1997. 57-66.
- 7) 木村弘. 睡眠の呼吸調節. 川上義和編. 呼吸調節の

しくみ. 東京: 文光堂: 1997. 76-93.

- 8) Homma I, Masaoka Y. Nonchemical and behavioral effects on breathing. In: Altose MD, Kawakami Y, eds. Control of breathing in health and disease. New York: Marcel Dekker : 1999. 89-104.

奈良県立医科大学内科学第二講座

山内 基雄、木村 弘

昭和大学医学部第二生理学教室

泉崎 雅彦

## 3 肺の機能

### KEY POINTS

- ① 換気はピストン・シリンダのモデルで説明できる。
- ② ガス交換を障害する因子として、肺胞低換気、拡散障害、換気血流比不均等分布の3つがあげられる。

呼吸には外呼吸と内呼吸とがある。外呼吸とは、大気中から酸素を体内に取り込み、体内で産生された二酸化炭素を大気中に放出することであり、内呼吸とは、取り込まれた酸素を各臓器に供給し、臓器で産生された二酸化炭素を血中に放出することである。肺は外呼吸を主たる機能とする臓器である。肺の機能は、①換気、②ガス交換、③血流(肺循環)の3つに分類される。肺循環に関しては2章5節で記述されるので、ここでは換気とガス交換に関して記述する。

#### 【1】換気

##### 1) 換気とは

換気とは肺を出入りするガスの動きをいう。換気は図2-3-1のようなモデルで説明される。ま

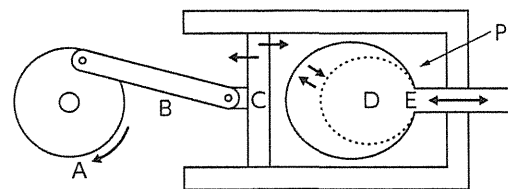


図2-3-1 換気にかかわるシステム

A: 呼吸中枢、B: 脊髄神経・神経筋接合部、C: 胸壁(呼吸筋・胸郭・横隔膜)、D: 肺胞、E: 気道、P: 胸腔。  
(本間日巨編. 呼吸器病学. 東京: 医学書院: 1978. 16より引用)

ず呼吸中枢(A)が指令を出し、その動力が脊髄の神経筋接合部(B)を介して呼吸筋・胸郭・横隔膜などから構成される胸壁(C)に伝わり、ピストンが動いてシリンダ内の圧(胸壁内圧:P)が変化する。これによりゴムマリのような肺胞(D)が膨らんだり縮んだりする。このとき、管(気道)を通して動くガスの量が換気量に相当する。吸気時には横隔膜をはじめとした吸気筋が収縮することにより、胸郭が拡大し、胸腔内圧が陰圧となる。この結果、空気が気道に取り込まれて肺が膨らむ。一方、健康人の場合、安静呼吸では肺・胸郭の弾性収縮力で自然に呼吸が行われ、呼吸筋が働くことはない。気道部分を満たす量の空

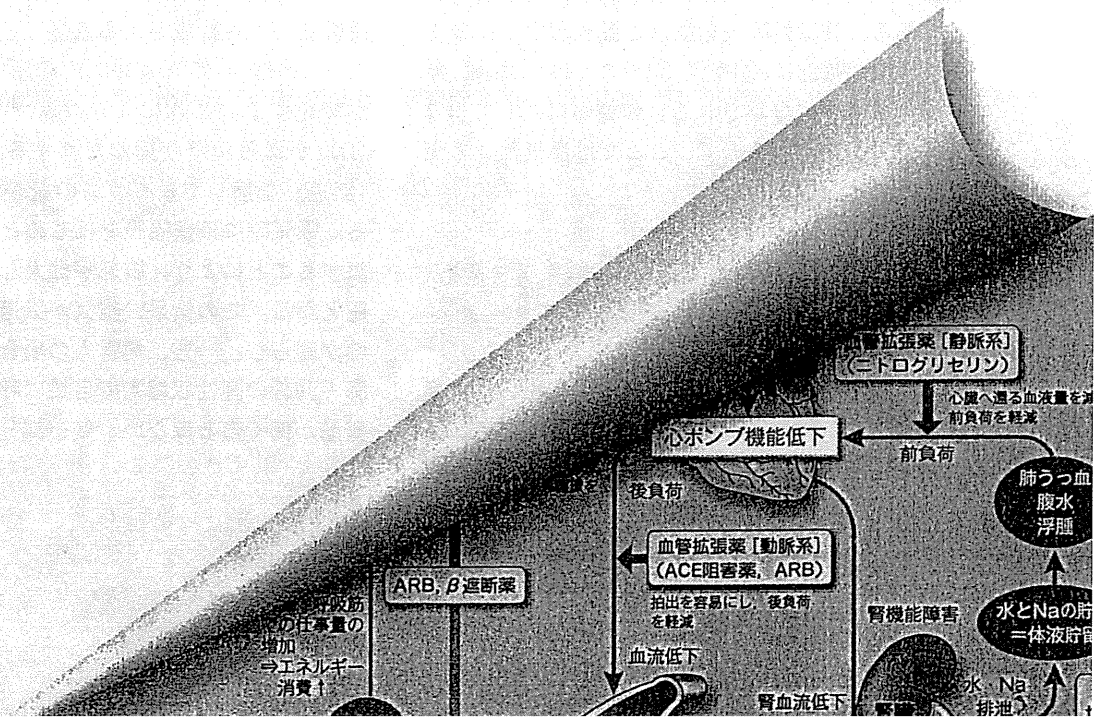
1976

# ビジュアル 栄養療法

## メカニズムからわかる治療戦略

編集 | 丸山千寿子  
中屋 豊

南江堂





# C 呼吸器疾患

吉川雅則、木村弘

## 慢性閉塞性肺疾患 (COPD)

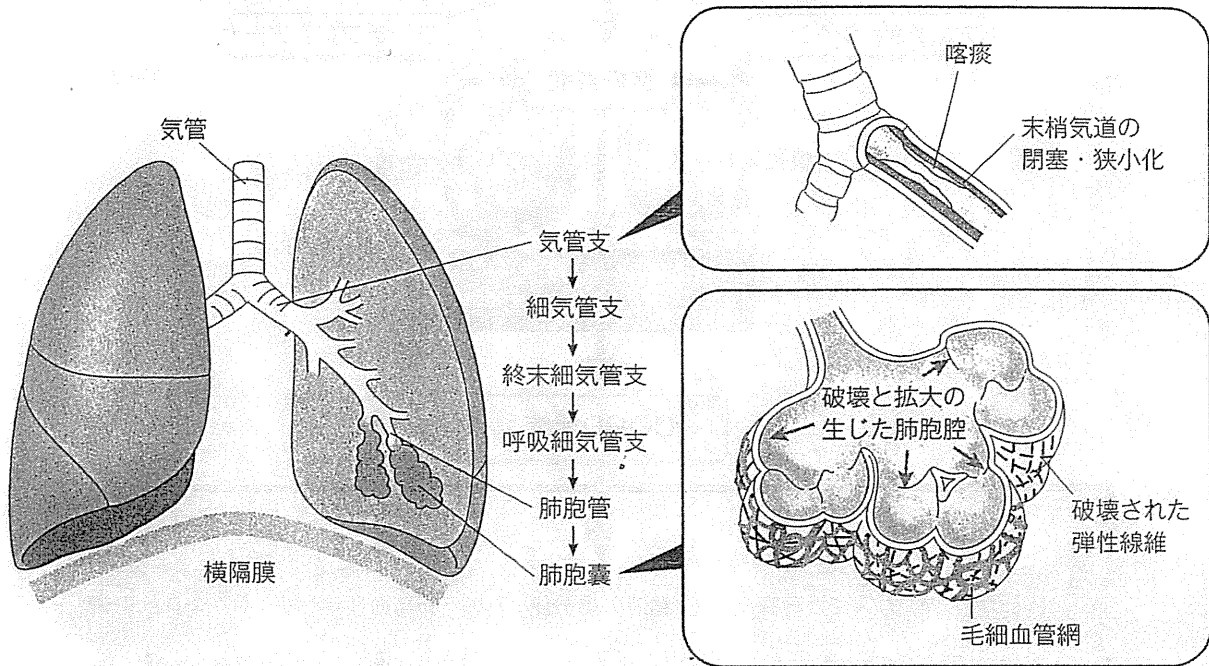


図1 COPDにおける肺の傷害

### 体のどこに異常が起こっているのか

慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease : COPD) は、タバコ煙を主とする有害物質を長期にわたり吸入曝露することで生じた肺の炎症性疾患である。特に末梢気道とと呼ばれる径2 mm以下の細気管支領域では粘液分泌物の貯留、杯細胞の過形成、炎症性細胞の浸潤、気道壁の線維化、平滑筋の肥大などにより気道の閉塞をもたらす。また、肺胞壁の破壊が起こり、終末細気管支より末梢の気腔が非可逆的に拡大した気腫性病変が認められる。気腫性病変によって肺弾性収縮力は低下し、肺胞が破壊されるために末梢気道が虚脱しやすくなる。このような末梢気道病変と気腫性病変がさまざまな割合で複合的に作用することによって気流閉塞がもたらされる(図1)。また、中枢気道病変は気道過分泌による喀痰増加の原因となる。

COPDと診断するには、呼吸機能検査で進行性の閉塞性障害がみられ、胸部X線写真などによって他の心肺疾患を除外できれば診断できる。なお、スパイロメトリーで評価した1秒率が70%未満の場合に閉塞性障害と判定する。

COPDの外因としては喫煙が、発症リスクの90%程度を占める。まず、喫煙によって肺に好中球、マクロファージ、リンパ球などの炎症細胞が集積し、肺の炎症を生じる。このような肺の炎症がCOPDの病変を引き起こすプロセスとしては、肺傷害をもたらす攻撃因子(種々のプロテアーゼや酸化ストレス)が、防御因子(アンチプロテアーゼや抗酸化物質)の作用を上回る結果、気道炎症や肺胞壁の破壊が

◆ 末梢気道  
気管は2分岐を繰り返して23分岐目で肺胞囊にいたる。末梢気道とは大体7~8分岐目からの気道内径が2mm未満で軟骨を持たない細気管支を指す。細気管支は終末細気管支さらに呼吸細気管支から肺胞囊へと分岐して最終的に肺胞囊にいたる(図1)。

◆ 肺胞壁  
呼吸細気管支より末梢の気道から認められる。肺胞壁を介して空気と血液のガス交換が行われる。

◆ 肺弾性収縮力  
弾性線維の張力と肺胞内面の表面張力のために、肺自身には常に縮まる力が働いている。

◆ スパイロメトリー  
スパイロメーターを用いて努力肺活量(FVC)や1秒量(FEV1)を測定する検査法である。FEV1/FVCが1秒率と呼ばれ閉塞性換気障害の指標となる。



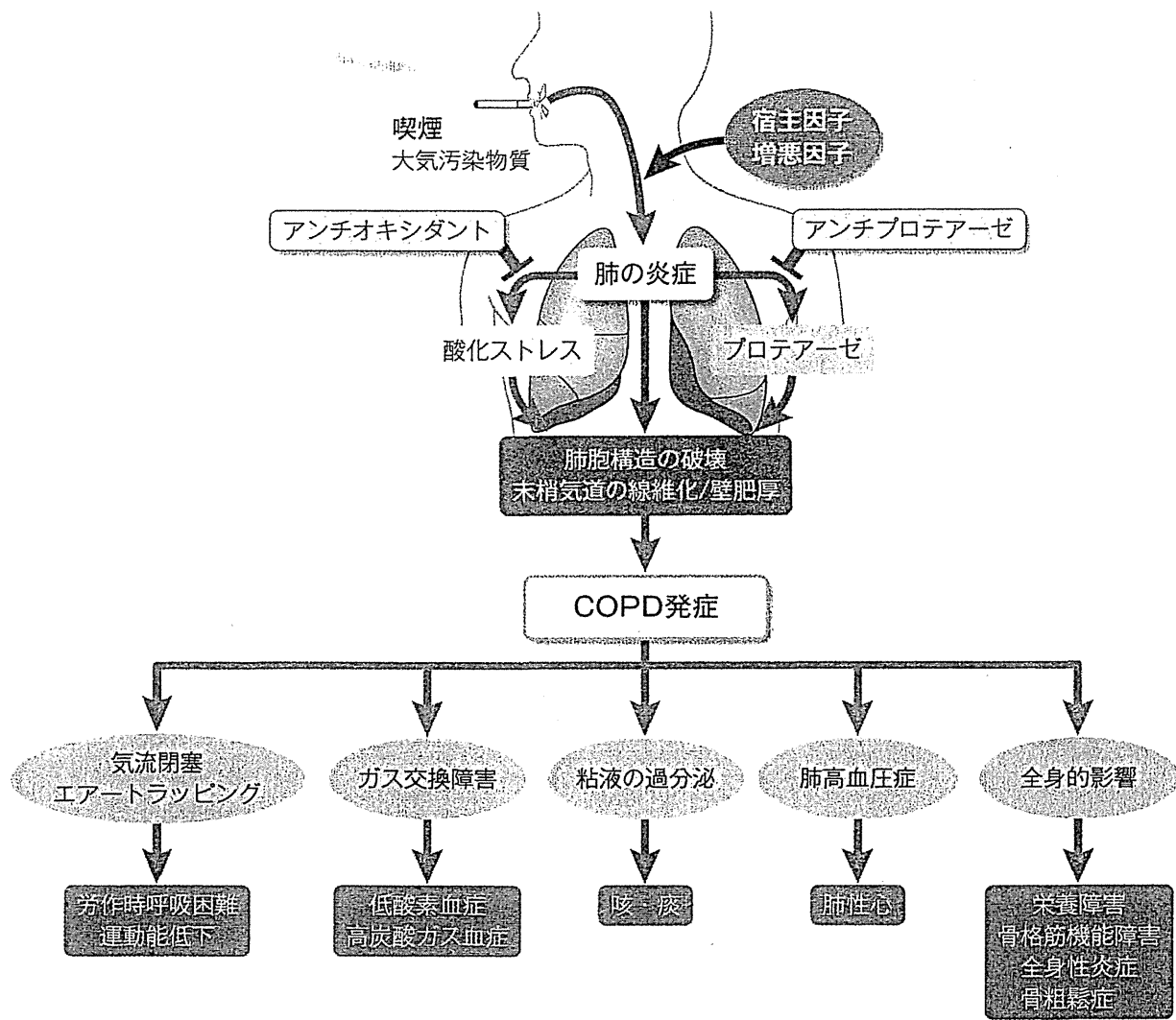


図2 COPDの発症と病態

生じるといふ、プロテアーゼ・アンチプロテアーゼ不均衡とオキシダント・アンチオキシダント不均衡が中心的仮説となっている(図2)。また、肺の血管内皮細胞や上皮細胞のアポトーシスが肺気腫病変の形成に関与する可能性も指摘されている。一方、一部の喫煙者のみがCOPDを発症することから、患者側の内因性因子<sup>④</sup>も関与すると考えられている。

④ 内因性因子  
α<sub>1</sub>-アンチトリプシン欠損症はもっとも確かな内因性リスク因子であるが、日本では非常にまれな遺伝子異常である。炎症性物質の合成能や抗酸化酵素の発現性などにおいて、患者側の持つ遺伝子多型性と発症との関連性が想定されているが、これらの候補遺伝子がどの程度関与するかは明確ではない。

## 異常はどのように現れるのか

COPDの主症状は労作時呼吸困難、喀痰、咳嗽であり、喘鳴を伴うこともある。呼吸困難<sup>⑤</sup>はもっとも特徴的な症状であり、持続的かつ進行性である。特に、最初は階段や坂道で自覚する程度であるが、病状が進行すると軽い体動でも呼吸困難が出現するため生活の質(QOL)が低下する(図3)。COPD患者では呼気時の気道抵抗の増大や肺弾性収縮力の低下によってエアトラッピングと呼ばれる空気のとら

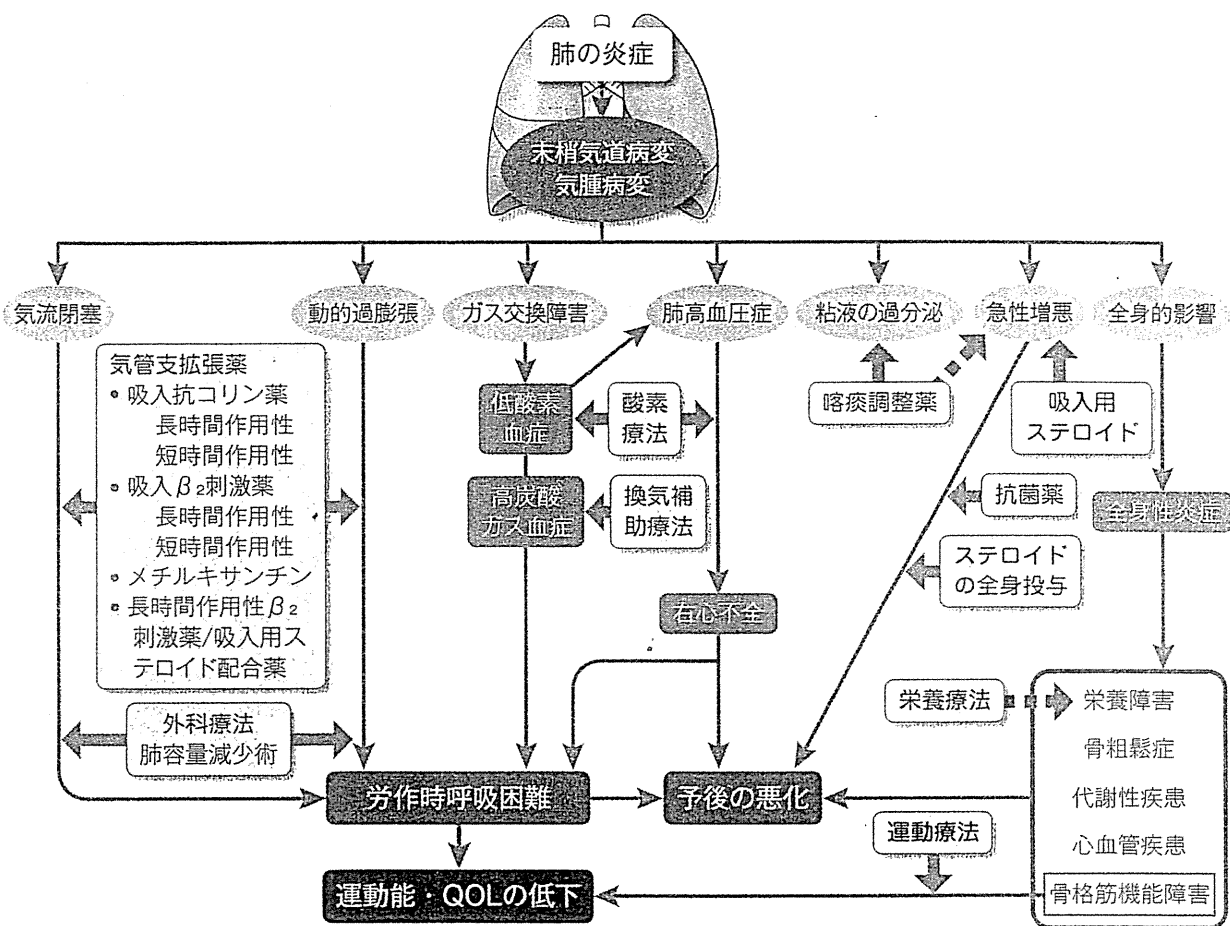


図3 COPDの症状発現のメカニズムと治療のターゲット

え込み現象がみられ、その結果、肺の過膨張が生じる。肺の過膨張は残気量を増加させて最大吸気量を減少させる。特に、運動時には動的過膨張とよばれるエアートラッピングの増悪がみられ、体動時の呼吸困難や運動能力の低下の原因になる。また、ガス交換障害によって低酸素血症が生じ、換気能力が低下すると高炭酸ガス血症を呈する。運動時の低酸素血症は、低酸素換気応答による換気刺激の増大や肺動脈圧の上昇を介して労作時呼吸困難の原因となる。気道での杯細胞の過形成と粘液の過分泌は、慢性の咳や痰の原因となり、気流閉塞にも一部関与している。重症のCOPD患者では軽度～中等度の肺高血圧症がみられることがあり、肺高血圧症が進行すると右室の拡張や壁肥厚(肺性心)が生じ、最終的には右心不全を合併する。

発作性の呼吸困難や喘鳴、咳症状が特に夜間、早朝にみられる場合には、喘息の合併を疑う。COPDでは呼吸困難、咳、痰などの症状が日常の変動を超えて急激に悪化する場合がある。急性増悪は予後の悪化につながるため、速やかに対処する必要がある。増悪の原因として呼吸器感染症がもっとも多いが、原因が特定できないことも少なくない。

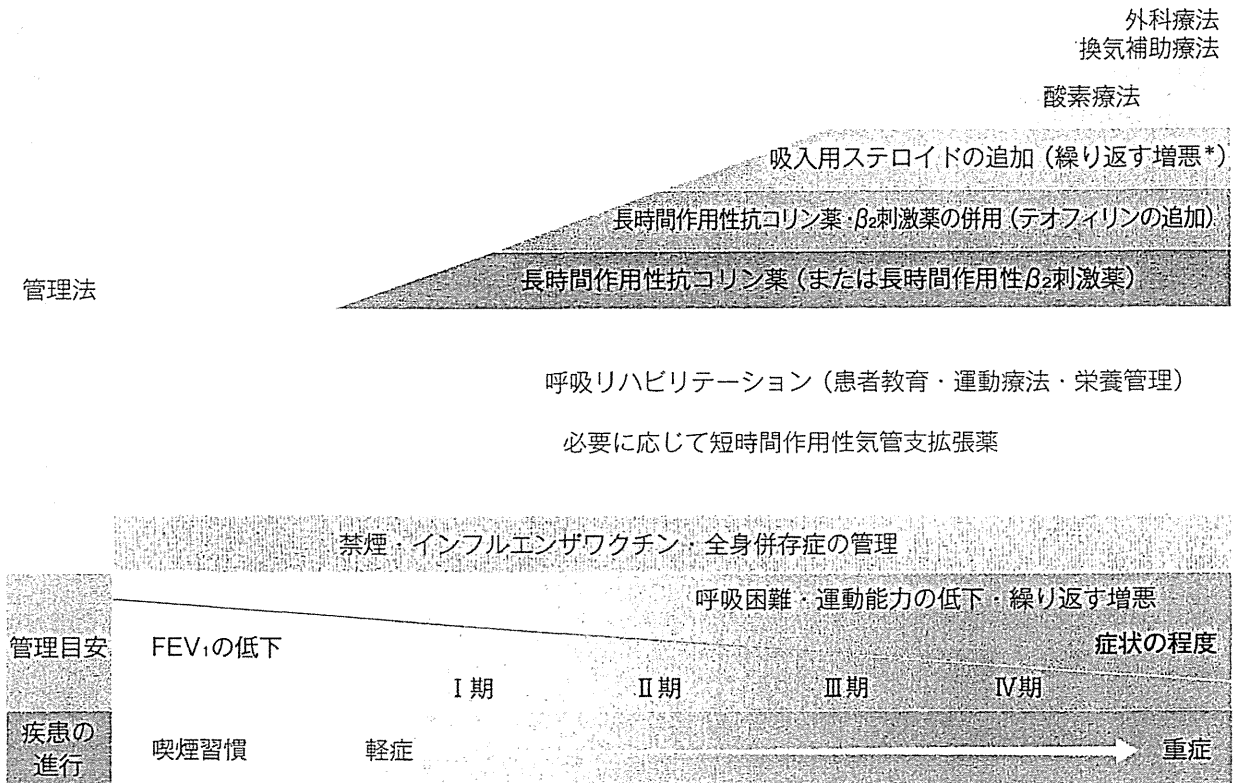
COPDは長期の喫煙歴がある中・高年者に発症するため、喫煙や加齢に伴う併存症が多くみられる。また、COPD自体が肺以外にも全身性の影響(systemic effect)

(前頁より)

呼吸障害(呼吸不全)  
動脈血酸素分圧 (PaO<sub>2</sub>) が 60 Torr 以下となる呼吸障害を呼吸不全と呼び、さらに動脈血炭酸ガス分圧 (PaCO<sub>2</sub>) が 45 Torr 以下の I 型呼吸不全と 45 Torr を超える II 型呼吸不全に分類される。

残気量  
最大呼気位において、肺内に残っている空気の量であり、気腫型 COPD では増加する。

ガス交換障害  
肺胞内の酸素は毛細血管内へ、毛細血管内の二酸化炭素は肺胞へ、それぞれガス分圧差に従って移動する。ガス交換能が低下すれば低酸素血症が生じる。



FEV<sub>1</sub>の低下だけでなく、症状の程度を加味し、重症度を総合的に判断したうえで治療法を選択する。  
\*増悪を繰り返す症例には、長時間作用性気管支拡張薬に加えて吸入用ステロイドや喀痰調整薬の追加を考慮する。

図4 安定期のCOPDの管理

(日本呼吸器学会COPDガイドライン第3版作成委員会(編): COPD(慢性閉塞性肺疾患)診断と治療のためのガイドライン, 第3版, メディカルレビュー社, 東京, 2009)

をもたらして併存症を誘発する(図2)。systemic effectとしては全身性炎症, 栄養障害, 骨格筋機能障害, 心・血管疾患(心筋梗塞, 狭心症, 脳血管障害), 骨粗鬆症(脊椎圧迫骨折), 抑うつ, 糖尿病, 睡眠障害, 貧血などが知られている。特に, 血中の炎症性サイトカインやC反応性タンパク(CRP)の増加などに反映される全身性炎症は, systemic effectの基盤病態として重視されている。

## 治療のターゲットは何か

COPDの治療目標は, ①気流閉塞と肺過膨張を軽減し労作時呼吸困難を改善すること, ②急性増悪を予防すること, ③全身の併存症を管理することによって, QOLや予後を改善すること, である。吸入気管支拡張薬を主とした薬物治療と同様に, 呼吸リハビリテーションや酸素療法などの非薬物療法も重要な治療法である(図4)。

呼吸リハビリテーション  
呼吸訓練, 運動療法, 栄養療法などを包括的に行い, 身体機能や日常生活動作の維持や改善をめざす治療法。

## 薬物療法のターゲット

### ① 労作時呼吸困難を軽減する

- ・ 気流閉塞を軽減する ⇨ 気管支拡張薬 (吸入抗コリン薬,  $\beta_2$  刺激薬, テオフィリン薬)
- ・ 動的肺過膨張を軽減する ⇨ 気管支拡張薬 (吸入抗コリン薬,  $\beta_2$  刺激薬)

### ② 増悪を予防する

- ・ 気道炎症を抑制する ⇨ 吸入用ステロイド, 吸入  $\beta_2$  刺激薬, テオフィリン薬, マクロライド系抗菌薬
- ・ 去痰の促進 ⇨ 喀痰調整薬

## ④ 気管支拡張薬

COPD 患者の薬物療法の中心であり, 気管支平滑筋を弛緩させることで呼吸困難を軽減し, QOL を向上させる。また, 閉塞性障害や肺過膨張を改善し, 運動耐容能が向上する。副作用の点からは吸入薬による投与が望ましいが, 吸入が困難な場合は経口, 貼付剤も考慮する。気管支拡張薬には抗コリン薬,  $\beta_2$  刺激薬, テオフィリン薬の3系統があり, それぞれ作用機序が異なるため, 効果と副作用の面から単剤で用量を増加するよりは多剤併用が推奨される (図4)。

a) 抗コリン薬: COPD 患者における気道収縮は, 主として迷走神経由来のアセチルコリンに依存する。したがって, 単剤としては ムスカリン受容体 を阻害する抗コリン薬がもっとも優れた気管支拡張作用を示す。短時間作用性吸入抗コリン薬は投与後8時間程度まで作用が持続する。長時間作用性吸入抗コリン薬 (チオトロピウム) は, ムスカリンの  $M_3$  受容体への親和性が高いため, 1日1回の吸入で24時間以上効果が持続する (図5)。吸入抗コリン薬は体内への吸収率が低く, 常用量では全身性の副作用はほとんど問題にならないが, 緑内障患者への投与は禁忌である。前立腺肥大症の患者ではまれに排尿困難の悪化がみられるが, 投与を中止すると通常速やかに改善する。

◆ ムスカリン受容体  
代謝調節型のGタンパク共役受容体で, 神経伝達物質であるアセチルコリンの受容体の1つ。

b)  $\beta_2$  刺激薬: 気管支平滑筋の  $\beta_2$  受容体を刺激し, 細胞内の cAMP の増加に引き続くプロテインキナーゼ A (PKA) の活性化作用を介して気管支平滑筋を弛緩させる (図6)。短時間作用性  $\beta_2$  刺激薬による気管支拡張効果の発現は抗コリン薬よりも速やかであるが, 通常4~6時間で消失する。長時間作用性吸入  $\beta_2$  刺激薬は12時間以上作用が持続し, 連用しても効果は減弱しない。頻脈, 低カリウム血症, 手指振戦などの副作用がみられる場合もあるが, 常用量であれば問題がない。経口  $\beta_2$  刺激薬は作用発現までの時間が長く, しかも吸入薬と比較して全身性副作用が大きい。

c) テオフィリン薬: 徐放性経口薬として投与される。ホスホジエステラーゼ (PDE) 阻害作用により気管支平滑筋の cAMP を上昇させて気管支拡張作用を示す。気道炎症に対して低用量で抗炎症作用を示すことが報告されている。副作用の出現には用量依存性があり, 不整脈, 痙攣などが問題となる。

## ⑤ グルココルチコイド

a) 吸入用ステロイド: 吸入グルココルチコイド単剤の継続投与で COPD の進行を抑制することはできない。しかし, 重症患者で増悪を繰り返す場合は, 高用量の吸入用ステロイドが急性増悪の頻度を減らし QOL を改善する。吸入