

CSF) の PCO_2 と H^+ の変化に反応するが、特に 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、 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 H^+ が上昇し、中枢化学受容器を刺激して換気が亢進する^{1,2)}。

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が孤束核へ送る。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がなくなると、オフスイッチメカニズムの機能はなくなるとの低下し、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 α 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 γ 運動ニューロンの影響を受ける。 γ 運動ニューロンは α 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（ α - γ 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⁵⁾。

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 α 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⁶⁾。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³⁾。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⁷⁾。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⁸⁾。

【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, 富岡真一訳. 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

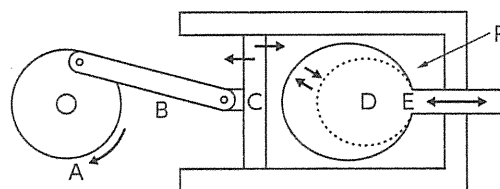


図2-3-1 換気にかかわるシステム

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。
 (本間日臣編. 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、健常人の場合、安静呼気では肺・胸郭の弾性収縮力で自然に呼気が行われ、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

呼吸筋の
仕事量の
増加
⇒エネルギー
消費↑

ARB, β 遮断薬

心ポンプ機能低下

後負荷

血管拡張薬【動脈系】
(ACE阻害薬, ARB)

拍出を容易にし、後負荷
を軽減

血流低下

血管拡張薬【静脈系】
(ニトログリセリン)

心臓へ送る血液量を減
前負荷を軽減

前負荷

肺うっ血
胸水
浮腫

腎機能障害

水とNaの貯
一液体貯留

腎血流低下

腎臓

水・Na
排泄↓

C 呼吸器疾患

吉川雅則、木村 弘

慢性閉塞性肺疾患 (COPD)

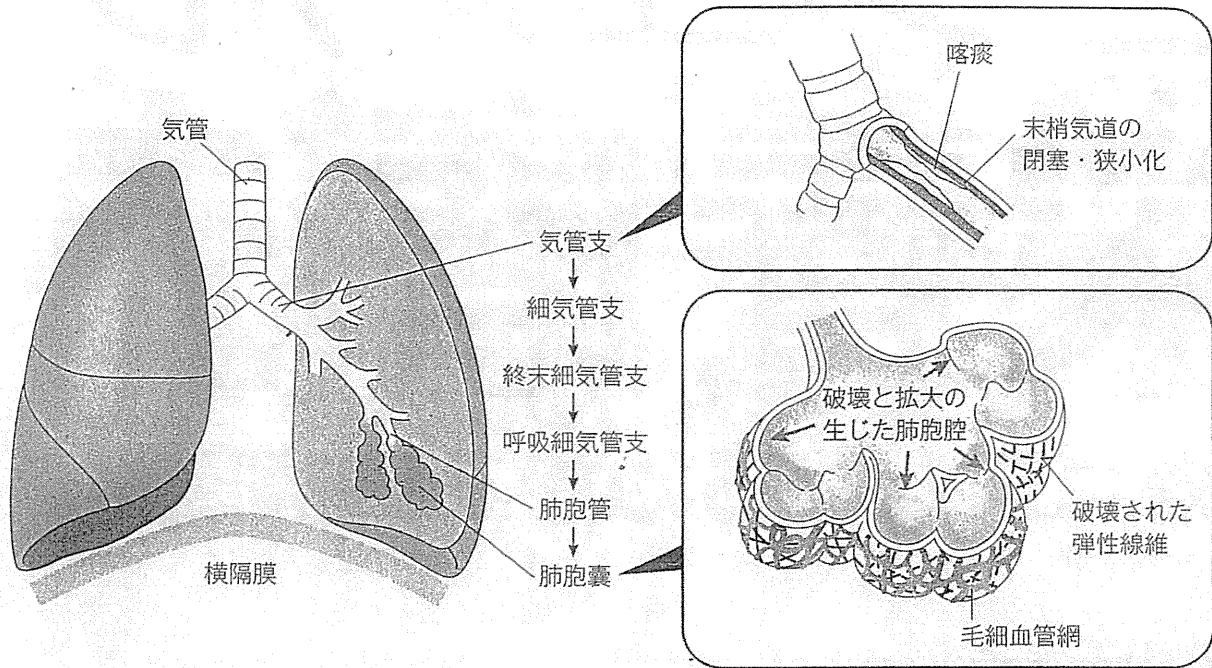


図1 COPDにおける肺の傷害

体のどこに異常が起きているのか

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管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。

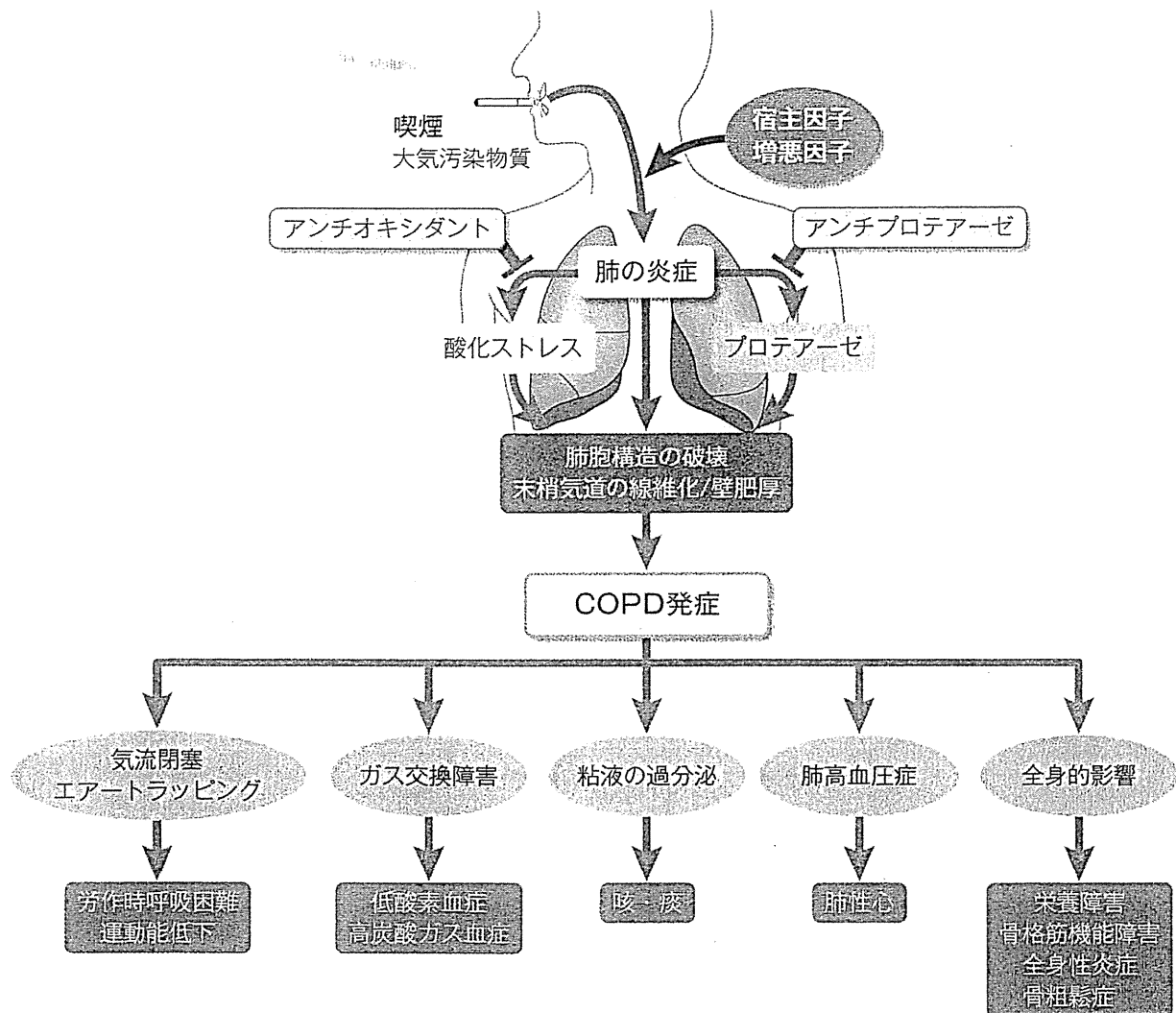


図2 COPDの発症と病態

生じるという、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も関与すると考えられている。

☛ 内因性因子
 α_1 -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ートラッピングと呼ばれる空気のとら

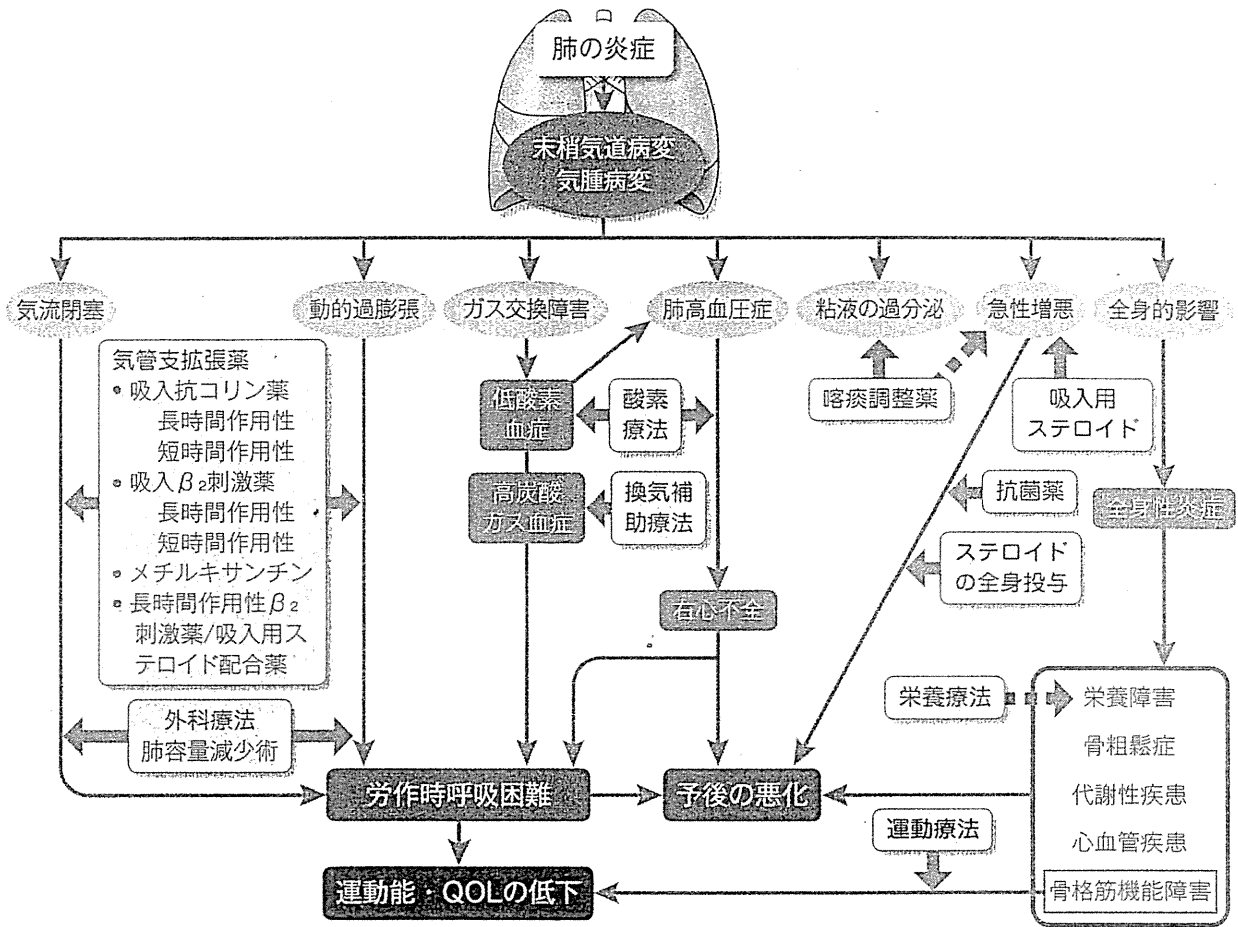


図3 COPDの症状発現のメカニズムと治療のターゲット

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 \diamond 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 \diamond 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、慢性的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)

\diamond 呼吸障害(呼吸不全)
動脈血酸素分圧 (PaO₂) 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 (PaCO₂) 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。

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

\diamond 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。

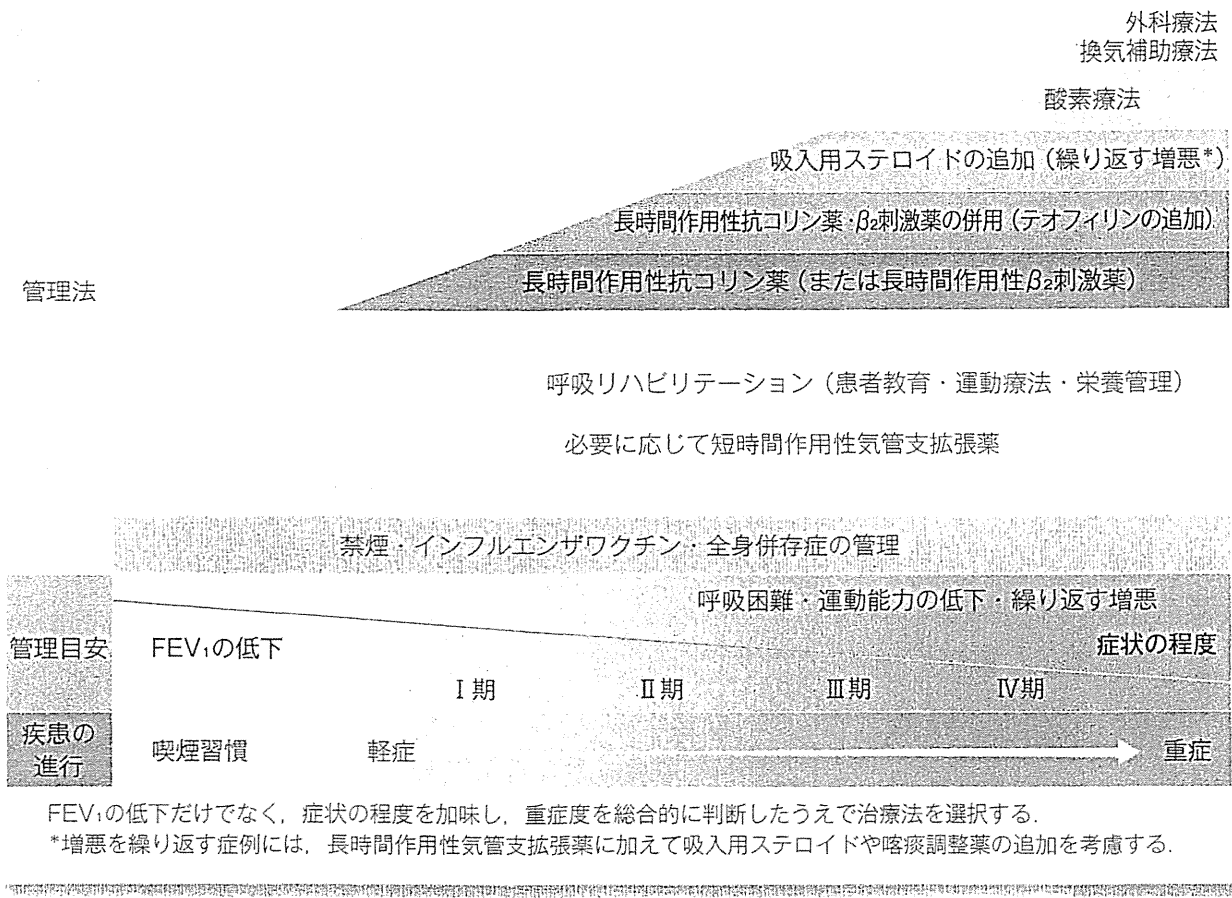


図4 安定期のCOPDの管理

(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, β_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, β_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 β_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, β_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) β_2 刺激薬: 気管支平滑筋の β_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 β_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 β_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 β_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

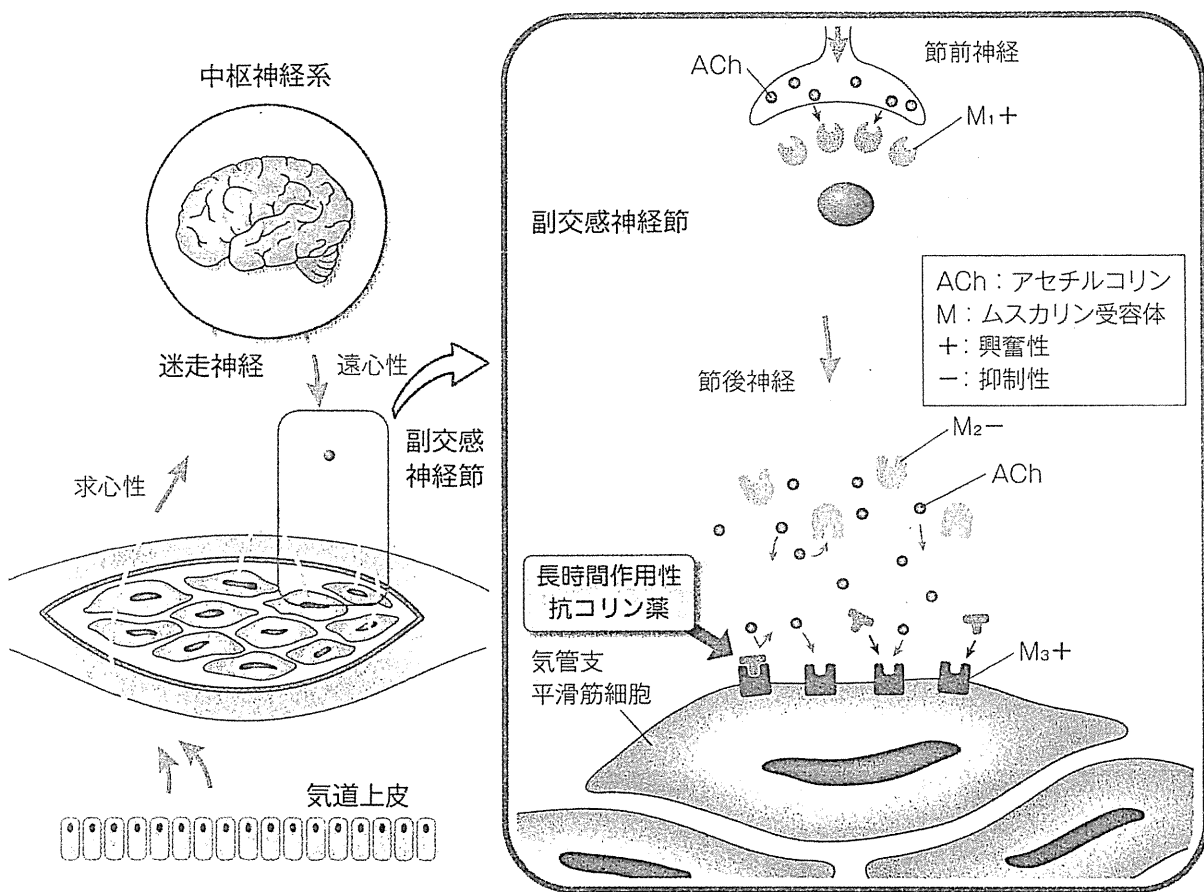


図5 吸入用抗コリン薬の作用機序

用ステロイドの長期安全性については十分には検討されていないが、皮膚症状が少数例で認められているものの、骨密度や骨折頻度への影響や白内障、緑内障の増加はみられない。気管支喘息を合併した患者では、重症度にかかわらず吸入用ステロイドの適応となる。

b) 長時間作用性 β_2 刺激薬/吸入用ステロイド配合薬：長時間作用性 β_2 刺激薬はステロイドの受容体への結合を促進し、ステロイドは β_2 受容体やGタンパクの合成を増加させて β_2 刺激薬の効果を高める。この結果、両者は相乗作用を示すことが知られている(図6)。さらに、長時間作用性 β_2 刺激薬/吸入用ステロイド配合薬は、それぞれを単剤で使用するよりも呼吸機能や運動耐容能、呼吸困難感を改善し、増悪頻度も減少させる。

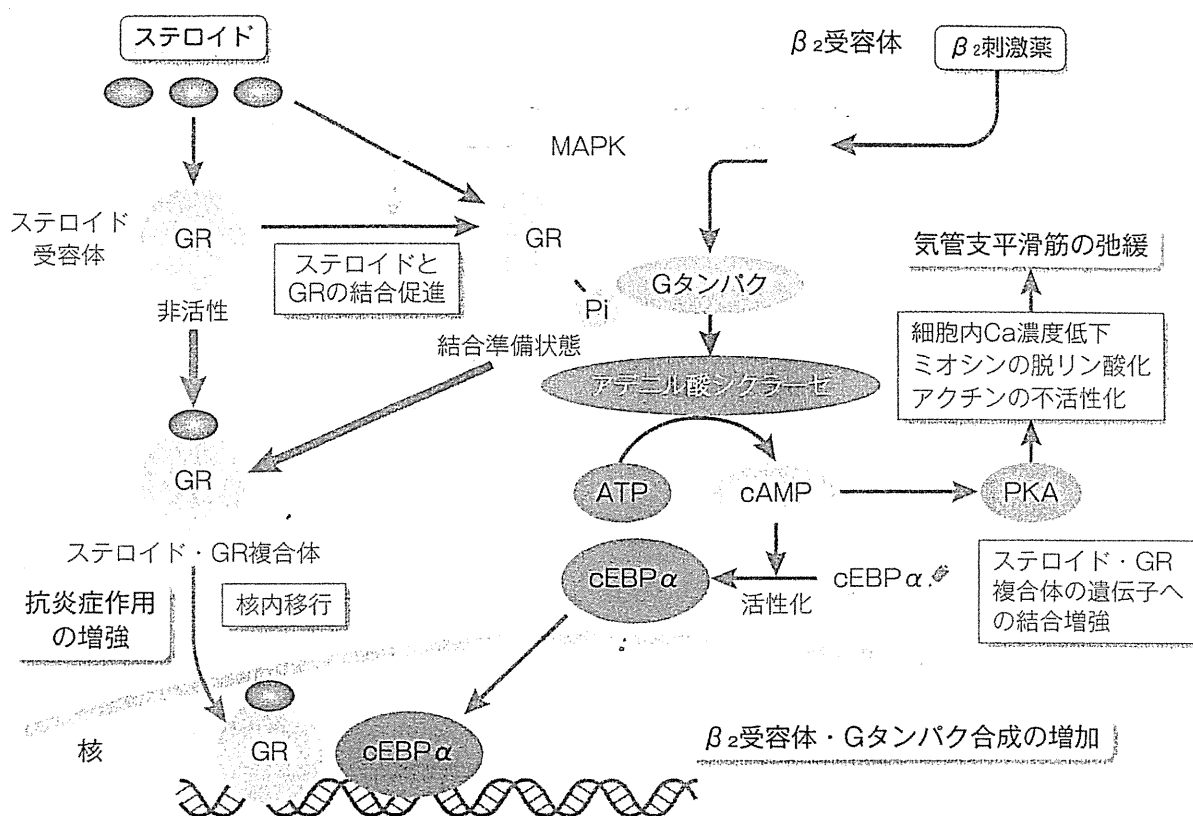
c) 経口ステロイド：経口グルココルチコイドの長期投与はステロイドミオパチー(特に呼吸筋)をきたし、呼吸不全を悪化させるため推奨されない。

その他の薬剤

喀痰調整薬には呼吸機能や呼吸困難に対する改善効果はないものの、増悪頻度と増悪の罹病期間を減少させることが示されている。マクロライド系抗生薬の長期投与が増悪頻度を低下させることが報告されている。右心不全合併時には利尿薬の投与が必要となる。

◇ Gタンパク
Gタンパク共役受容体は細胞膜上に存在し、細胞外の神経伝達物質やホルモンを受容すると、Gタンパクを活性化し、シグナルを細胞内に伝える。

◇ ステロイドミオパチー
Cushing症候群やステロイド投与中にみられる筋力低下。



ATP: アデノシン-3-リン酸, cAMP: 環状アデノシン-1-リン酸, cEBPα: CCAAT/エンハンサー結合タンパク質, GR: グルコルチコイド受容体, MAPK: MAPキナーゼ, Pi: リン酸化, PKA: プロテインキナーゼA

図6 長時間作用性吸入β₂刺激薬の作用機序と吸入用ステロイドの併用効果

栄養療法のターゲット

- ① エネルギーインバランスの解消 ⇒ 十分なエネルギー量の摂取
- ② 食後の腹部膨満感を軽減 ⇒ 1日4~6回の分食, 消化管でガスを発生しやすい食物や炭酸系飲料水の制限
- ③ 筋タンパク量の保持 ⇒ 十分なタンパク源の摂取, BCAAの含有率が高い食品の摂取
- ④ 呼吸筋・四肢運動筋の収縮力保持 ⇒ カリウム, カルシウム, リン, マグネシウム, 鉄などの電解質や微量元素の十分な摂取
- ⑤ 中等度以上の体重減少患者や運動療法中の患者の場合 ⇒ 栄養補給療法を実施
 - ・ 十分なエネルギー補給
 - ・ 高炭酸ガス血症患者では脂質主体の栄養補給
 - ・ BCAA, n-3系脂肪酸, コエンザイムQ₁₀を含む栄養剤を使用

◆ cEBPα
転写因子の1つでα~ζの6種類が同定されており, 組織特異的な発現がみられる。主に細胞の増殖や分化に関する遺伝子の発現制御に重要な働きを持つ。

栄養療法はこうする(図7)

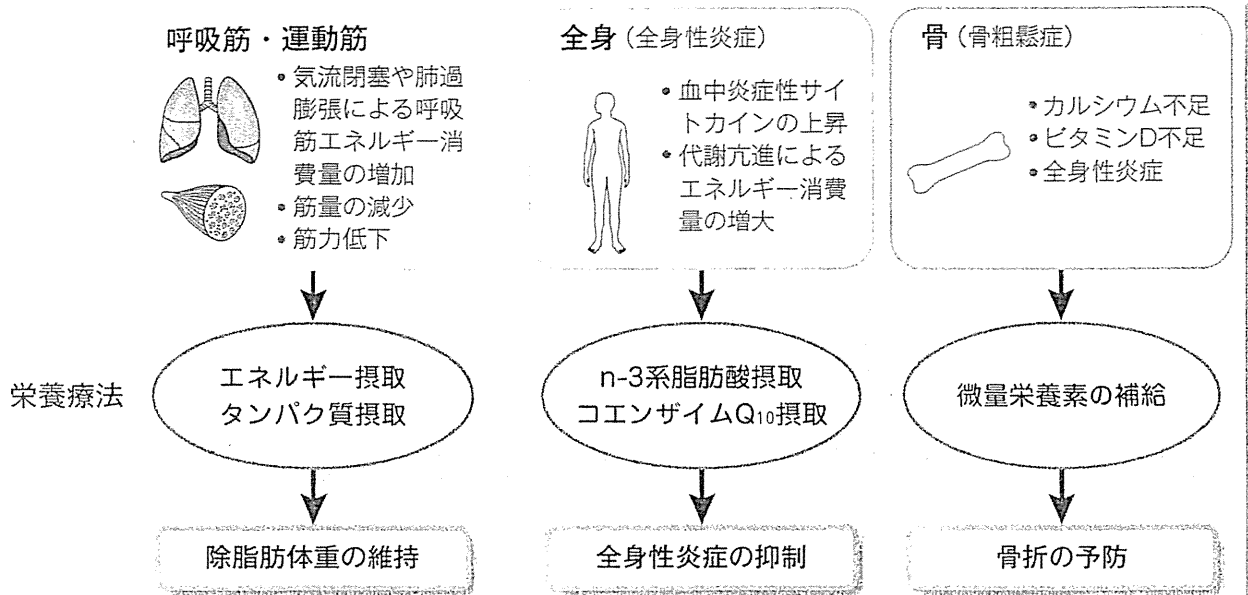


図7 COPDにおける栄養療法のターゲット

㉑ 食事方法の工夫

COPDでは腹部膨満感を訴える患者が多い。食後では横隔膜が挙上してさらに呼吸困難が増悪するため、食事は4～6回の分食として1回摂取量を少なくする。腹部膨満感に対しては消化管機能調整薬が有効なこともあるが、消化管でガスを発生しやすい食物や炭酸系飲料水の摂取を避ける。

十分な水分摂取は、痰の咯出困難や便秘防止に有効である。ただし、肺性心による浮腫があれば、塩分は7～8g/日に制限して水分摂取量も尿量をモニターしてコントロールする。

㉒ 各栄養素の投与

炭水化物、脂質にかかわらず十分なエネルギー量を摂取させる。筋タンパクの保持には、十分なタンパク源の摂取も必要であり、プロテインスコアが高い良質なタンパク質や、分岐鎖アミノ酸(BCAA)含有率が高い食品の摂取が勧められる。カリウム、カルシウム、リン、マグネシウム、鉄などの電解質や微量元素は呼吸筋や四肢運動筋の収縮力の保持に重要であるため、十分に摂取する。

利尿薬内服中にはカリウムの補給に留意する。COPD患者では高率に骨粗鬆症の合併が認められるため、カルシウムやビタミンDの補給も積極的に行う(図7)。

㉓ 栄養補給法の選択

%標準体重(%IBW)が90%未満の体重減少患者で進行性の体重減少が認められれば、経腸栄養剤による経口栄養補給療法を導入する。特に、除脂肪体重(FFM)が減少している患者やFFMの減少が予測される中等度以上の体重減少患者(%IBW<80%)では栄養補給療法の絶対的適応とする(図8)。運動療法を単独で実施した

◆ BCAA

分岐鎖アミノ酸 (branched chain amino acid)。必須アミノ酸であるバリン、ロイシン、イソロイシンの総称。筋タンパク中では必須アミノ酸の約35%を占める。タンパク合成促進作用と筋タンパク崩壊抑制効果がある。主に筋肉で代謝され、エネルギー源になる。

◆ %IBW

%IBW = 実体重 / 理想体重 (IBW: BMI22に相当する標準体重) × 100

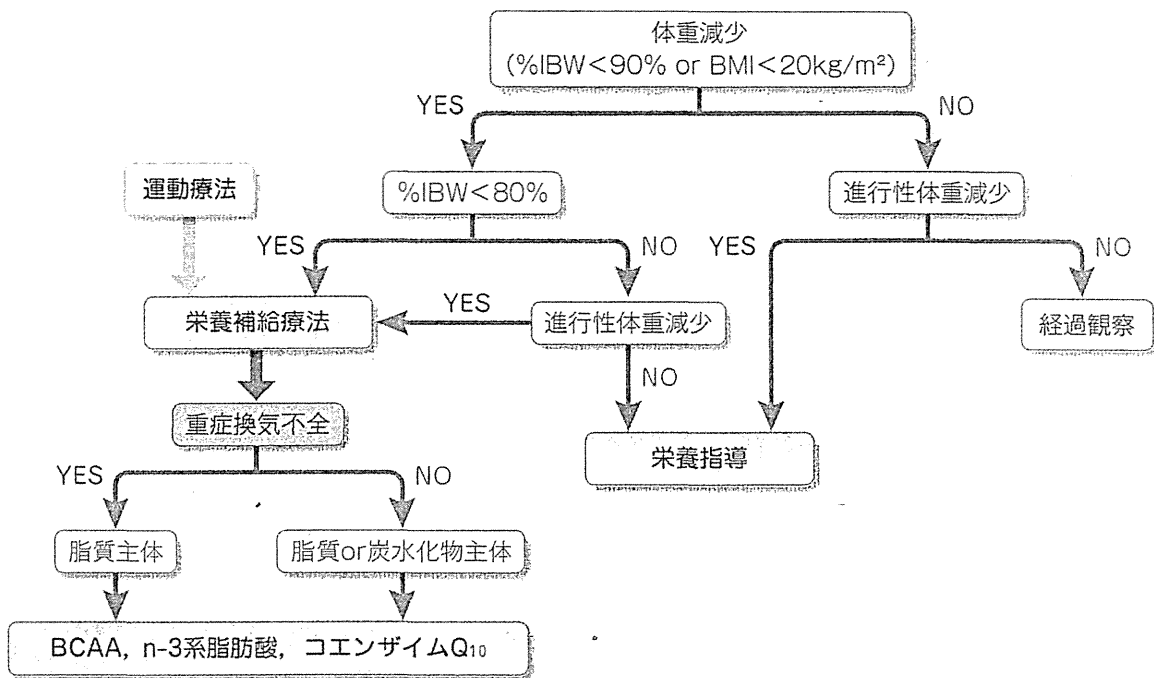


図8 栄養補給療法の適応に関するアルゴリズム

(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)

場合には体重減少が進行し, また体重減少患者では運動療法[※]の効果が抑制されることから, 運動療法を行う際には栄養補給療法も同時に行う必要がある。

使用する経腸栄養剤は患者の病態を考慮して選択するが, 総摂取エネルギー量に占める栄養剤の比率が高いほど, 病態との関連が重要となる。エネルギー消費量の増大に見合う十分なエネルギー量の摂取を最優先し, 実測安静時エネルギー消費量(REE)の1.5倍または予測REEの1.7倍を目標とする。少なくとも3ヵ月以上継続し, 明らかな栄養状態の改善がない場合でも栄養障害の進行を抑制する目的で可能な限り継続する。

1) 経腸栄養剤の選択

i) 換気能からみた選択: 換気不全による高炭酸ガス血症を伴う場合は, 呼吸商[※]の小さい脂質を主体とする栄養剤が有用である。高脂質含有栄養剤の骨格筋機能や運動能に対する有用性も示唆されているが, 脂質は胃内での停留時間が長いこと横隔膜運動を低下させる要因となり, 労作時呼吸困難が悪化する可能性も指摘されている。通常の経口栄養補給の場合, 著しい換気障害がなければ, 炭水化物主体, 脂質主体にかかわらず十分なエネルギー補給を最優先する。

ii) 抗炎症作用からみた選択: n-3系脂肪酸は転写因子である nuclear factor-kappa B (NF-κB) を制御することで, 炎症性サイトカインの産生を抑制する。プロスタグランジン E₂ や トロンボキサン A₂ などの炎症性エイコサノイドの産生抑制作用もある。コエンザイム Q₁₀ は活性酸素種を消去する抗酸化物質として作用する。

※ 運動療法

呼吸リハビリテーションの中核をなす。歩行や自転車エルゴメーターなどによる運動トレーニングを行う。運動療法は運動能を改善し, 労作時呼吸困難を軽減する。

※ 呼吸商

酸化反応によって生じる CO₂ 量 (V̇CO₂) を消費される O₂ 量 (V̇O₂) で除した値。脂質は 0.7 と糖質よりも低値を示す。

- iii) アミノ酸組成からみた選択：BCAA には異化抑制やタンパク合成促進作用があり，侵襲下ではエネルギー源として横隔膜での利用が亢進している。BCAA を強化した栄養剤によって，栄養状態および呼吸筋力，骨格筋力が改善し，自覚症状も軽減する。運動能の改善や運動療法施行時の併用効果もみられる。

参考文献

- 1) 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
- 2) 日本呼吸ケア・リハビリテーション学会呼吸リハビリテーション委員会 ほか：呼吸リハビリテーションマニュアル：患者教育の考え方と実践，照林社，東京，2007
- 3) 吉川雅則，木村 弘：呼吸器疾患における栄養管理の実際，呼吸と循環 55：997-1005，2007
- 4) 日本静脈経腸栄養学会(編)：静脈経腸栄養ガイドライン，第2版，南江堂，東京，2006

IgG4陽性の形質細胞による肺病変を認めた 多中心性キャッスルマン病

症 例

見山紀子・笠井孝彦・木村 弘

(奈良県立医科大学)

症 例：45歳，男性

主 訴：全身倦怠感

既往歴：24歳時に虫垂切除術，35歳からアレルギー性鼻炎，41歳時に胃潰瘍およびH.pylori感染を指摘され除菌治療，輸血歴なし

生活歴：喫煙歴 10本/日×25年（20～45歳），
飲酒歴なし，ペット飼育歴なし

家族歴：特記事項なし

職業歴：生花店経営

現病歴：1998年（35歳時）に検診の胸部X線で肺門リンパ節腫大を指摘され精査目的に当科受診。自覚症状を認めず経過観察されていた。2008年6月の胸部CTで肺門・縦隔のリンパ節腫大に肺野の小粒状陰影と嚢胞性陰影や腹腔内リンパ節腫大，脾腫大を指摘された。リンパ増殖性疾患を疑い精査目的に2009年1月胸腔鏡下生検を施行した。

現 症：身長 166 cm，体重 59 kg，体温 36.2℃，
血圧 114/70 mmHg，脈拍 88/分（整），皮膚所見なし，眼瞼結膜貧血様，表在リンパ節腫大触知せず，心音清，呼吸音ラ音聴取せず，ばち指なし，下腿浮腫なし。

検 査 所 見：WBC4,800/ μ L，（Sta 2.0%，Seg 43.0%，Lym 35.0%，Mon 13.0%，Eos 6.0%，Bas 1.0%），RBC 394×10^4 / μ L，Hb 8.4 g/dL，Ht 27.5%，Ret 21%，Plt 53.1×10^4 / μ L，ESR 112 mm/h，CRP 12.1 mg/dL，TP 9.0 g/dL，Alb 3.1 g/dL，Glb 5.9 g/dL，GOT 12 IU/L，GPT 8 IU/L，LDH 86 IU/L， γ -GTP 21 IU/L，TG 34 mg/dL，T-Cho 100 mg/dL，Glu

102 mg/dL，CRE 0.75 mg/dL，Ca 9.0 mg/dL，T-Bil 0.4 mg/dL，IgA 359.3 mg/dL，IgG 3692.2 mg/dL，IgM 150.5 mg/dL，M 蛋白（-），ACE 5.3 U/L，RF 12 IU/mL，抗核抗体×160（Speckled type），抗SS-A抗体（-），抗SS-B抗体（-），C-ANCA（-），P-ANCA（-），抗Jo-1抗体（-），抗CCP抗体（-），抗Scl-70抗体（-），抗RNP抗体（-），抗Sm抗体（-），KL-6 350 U/mL，IgE 6,940 U/mL，可溶性IL-2受容体 2,030 U/mL，IL-6 58.5 pg/mL，VEGF 2,010 pg/mL，IgG4 330 mg/dL

動脈血ガス所見（room air）：PaO₂ 92.9 Torr，
PaCO₂ 38.5 Torr，pH 7.456

肺機能所見：VC 4.47 L，%VC 119%，FEV_{1.0} 2.94 L，%FEV_{1.0} 91.2%，FEV_{1.0}% 68.7%，
DLco 18.22 mL/min/mmHg，%DLco 65.5%

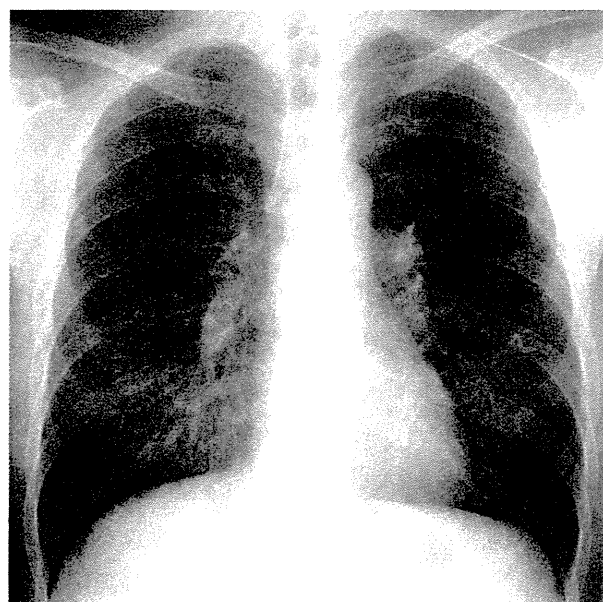


図1 胸部X線

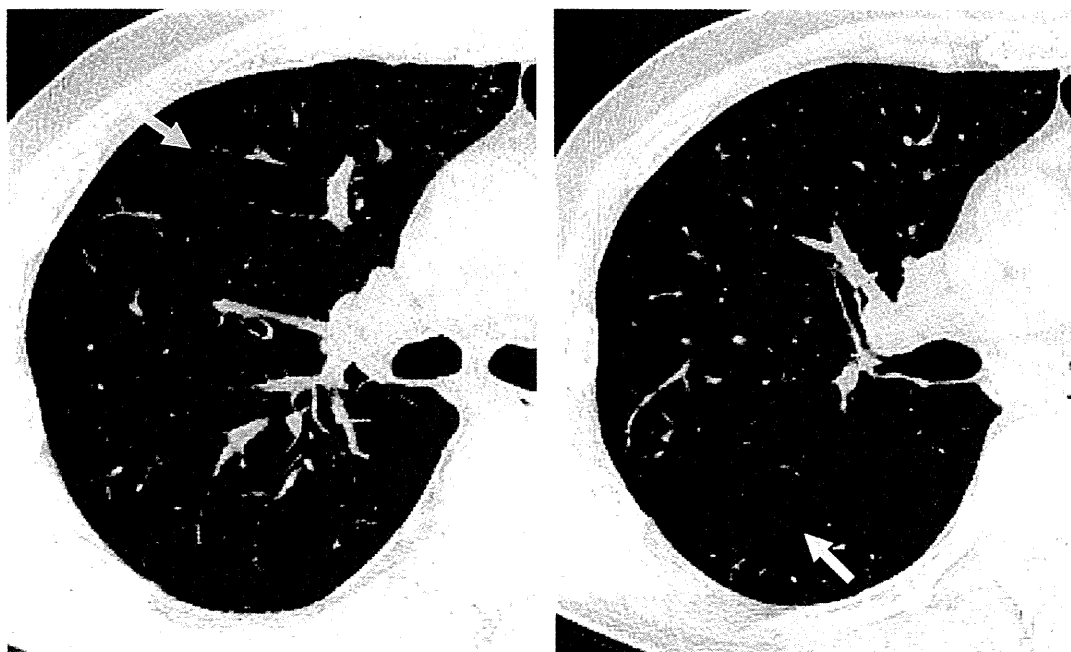


図2 胸部CT(HRCT)：嚢胞性陰影
斑状の淡いすりガラス(様)陰影や嚢胞性病変が認められる。



図3 胸部CT(胸部造影CT縦隔条件)
肺門・縦隔リンパ節腫大を認めた。

胸部X線所見(図1)：2009年1月16日の胸部単純X線写真では軽度の両側肺門リンパ節腫脹がみられ両側肺野にびまん性に粒状影が認められた。

胸部CT所見(図2,3)：2008年12月2日の胸部CTでは融合傾向の少ない肺門・縦隔リンパ節の腫大、肺野の気管支血管束に連なる小粒状影、軽度の斑状の淡いすりガラス(様)陰影や嚢胞性病変、わずかな小葉間隔壁肥厚、気管支壁肥厚を認めた。

病理所見(図4-6)：2009年1月20日胸腔鏡下肺(右S⁶)生検ならびに縦隔リンパ節(#7)

生検が施行された。

- ①リンパ節所見：リンパ濾胞の間に広範に形質細胞浸潤が認められた。免疫染色で形質細胞の40～50%がIgG4陽性であった。IL-6も形質細胞に陽性であった。
- ②肺組織所見：小葉中心部と細気管支血管鞘に不整な形状の線維化病変を認め、周囲にリンパ球や形質細胞の集簇がみられ、形質細胞の一部にRussell小体が認められた。リンパ節と同様に形質細胞に占めるIgG4は、40～50%程度であった。リンパ節、肺組織ともにmonoclonalityは

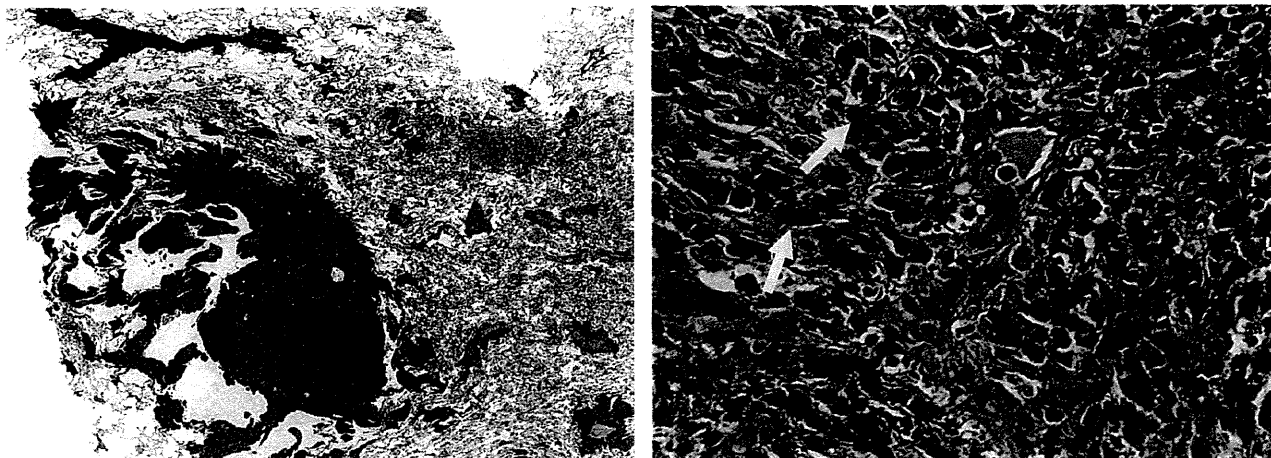


図4 VATSによる右肺S⁶の病理組織所見(HE染色)
左：弱拡大 右：強拡大 矢印：ラッセル小体

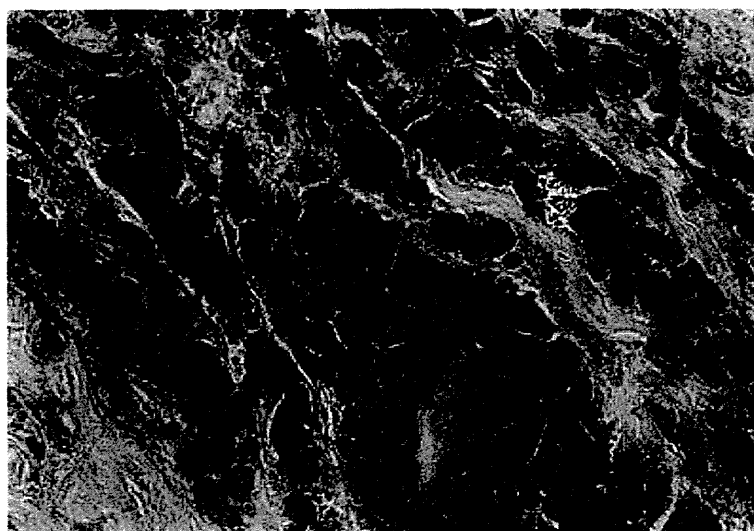


図5 VATSによる右S⁶の病理所見(強拡大)
形質細胞はIL-6陽性であった(IL6免疫組織染色)。

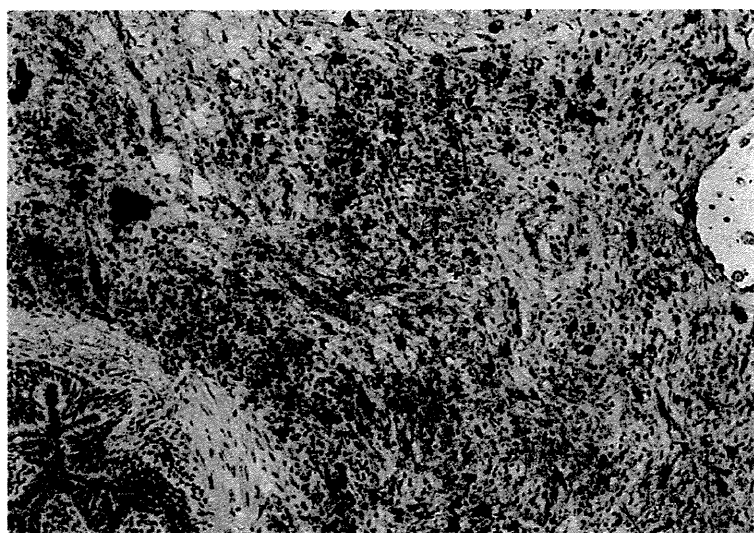


図6 VATSによる右S⁶の病理所見(強拡大)
形質細胞のIgG4/IgGは40~50%であった(IgG4免疫組織染色)。

認められなかった。以上の所見から形質細胞型多中心性キャスルマン病と診断した。IgG4 関連肺疾患が鑑別にあがるが、臨床所見

が多中心性キャスルマン病に矛盾しない一方でIgG4 関連疾患にみられる臨床所見を認めないことからIgG4 関連肺疾患と診断する

のは適切ではないと考えた。

治療と経過：貧血、全身倦怠感の進行により2010年6月からプレドニゾロン1 mg/kg/日によるステロイド治療を開始。縦隔リンパ節は縮小し、Hb10.2 g/dL、IL6 28.8 pg/mL、IgG 2,668 mg/dLと改善傾向である。

解 説

キャッスルマン病は1954年Castlemanらが胸腺腫に類似した病変からなる縦隔リンパ節腫大を呈する症例を報告したものが最初である¹⁾。その後Kellarらがhyaline vascular typeとplasma cell typeの2つのsubtypeを提唱し、Chenらが全身性plasma cell typeの症例を多中心性キャッスルマン病として報告した。病因は不明であるが、HIV感染症例においてはHHV-8が関連していると報告されている。検査所見はpolyclonalな高 γ グロブリン血症、赤沈

亢進、IL-6異常高値による炎症性蛋白(CRP、血清アミロイドA、フィブリンノーゲンなど)の著明な上昇や鉄利用障害による貧血などの症状を呈する。近年この異常高値を呈するIL-6に対して受容体抗体トシリズマブ投与の有効性が示され、現在わが国でキャッスルマン病治療薬として承認されている。

多中心性キャッスルマン病の約半数が肺病変を有するとされ、肺門縦隔リンパ節腫大、気管支血管束の肥厚、肺野の小葉中心性粒状影や末梢の多発性嚢胞形成が報告されている。肺病変の病理組織は主に形質細胞の浸潤であり、IgG4関連肺疾患との鑑別が重要である。Satoらは、両者の病理学的な鑑別は困難であり、IL-6、CRPの上昇が鑑別に有用であると報告している²⁾。IgG4関連疾患は近年新たに提唱された疾患概念であり、両疾患の今後のさらなる病態解明が望まれる。

文 献

- 1) Castleman B, Towne VW: Case records of the Massachusetts General Hospital; weekly clinicopathological exercises; founded by Richard C. Cabot. *N Engl J Med* 251: 396-400, 1954.
- 2) Sato Y, Kojima M, Takata K, Morito T, Mizobuchi K, Tanaka T, Inoue D, Shiomi H, Iwao H, Yoshino T: Multicentric Castleman's disease with abundant IgG4-positive cells: a clinical and pathological analysis of six cases. *J Clin Pathol* 63: 1084-1089, 2010.

各論25

肺高血圧症

木村 弘

(奈良県立医科大学)

① 定義と分類

肺高血圧症 (pulmonary hypertension: PH) は安静時における平均肺動脈圧が25 mmHg以上のときと定義される。ただし、健常人においては安静時の平均肺動脈圧は20 mmHg以上にならないことより、COPDや間質性肺炎などの呼吸器疾患においては、平均肺動脈圧が20 mmHg以上の場合にPHと診断する。血行動態的には、平均肺動脈圧が25 mmHg以上で、肺動脈楔入圧が15 mmHg以下の場合は肺動脈性肺高血圧症 (pulmonary arterial hypertension: PAH) (もしくは、前毛細血管性肺高血圧症)、肺動脈楔入圧が15 mmHg以上の場合は肺静脈性肺高血圧症 (後毛細血管性肺高血圧症) という。

PHの臨床的分類は、2008年に米国ダナポイントにおいて改訂され、グループ1の肺動脈性肺高血圧症 (pulmonary arterial hypertension: PAH)、グループ2の左心疾患によるPH、グループ3の肺疾患/低酸素血症によるPH、グループ4の慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (chronic thromboembolic pulmonary hypertension: CTEPH)、グループ5のその他の原因不明/多因子PH、に分類された (表1)。また肺静脈閉塞症/肺毛細血管腫症は、従来PAHに包括されていたが、病態および治療ストラテジーが異なるため、グループ1'として分類された^{1,2)}。

PAHのうち、膠原病、門脈圧亢進症、HIV感染症、先天性心疾患などに伴う肺高血圧症は

表1 肺高血圧症の臨床分類
(Dana Point分類, 2008年)

1. 肺動脈性肺高血圧症 (PAH)
 - ・ 特発性 (IPAH) } 従来のPPH
 - ・ 遺伝性 }
 - ・ 薬物および毒物誘発性
 - ・ 各種疾患に伴うPAH (APAH)
 - ・ 結合組織病
 - ・ 門脈圧亢進症
 - ・ HIV感染症
 - ・ 先天性心疾患
 - ・ 住血吸虫症
 - ・ 慢性溶血性貧血
 - ・ 新生児遷延性PH
- 1'. 肺静脈閉塞性疾患 および/または肺毛細血管腫症
2. 左心疾患による肺高血圧症
3. 肺疾患および/または低酸素血症による肺高血圧症
 - ・ COPD
 - ・ 間質性肺疾患
 - ・ 拘束性および閉塞性の混合パターンをとる肺疾患
 - ・ 睡眠呼吸障害
 - ・ 肺泡低換気障害
 - ・ 高所の慢性曝露
 - ・ 成長障害
4. 慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH)
5. 原因 および/または多因子性肺高血圧症
 - ・ 血液疾患: 骨髄増殖性疾患, 脾摘出
 - ・ 全身性疾患: サルコイドーシス, 肺ランゲルハンス細胞ヒスチオサイトーシス, リンパ脈管筋腫症, 神経線維腫症, 血管炎
 - ・ 代謝疾患: 糖原病, ゴーシェ病, 甲状腺疾患
 - ・ その他: 腫瘍性閉塞, 線維性縦隔炎, 透析を要する慢性腎疾患

(文献2)より)

associated with PAH (APAH) と分類される。このAPAH、薬物に伴うもの、新生児遷延性など以外のPAHは特発性肺動脈性肺高血圧症 (idiopathic pulmonary arterial hypertension:

IPAH)となる(図1)。従来から、広く用いられてきた原発性肺高血圧症(primary pulmonary hypertension: PPH)とはIPAHと遺伝子異常を伴う遺伝性PAHを包括したものである。

② 疫学

わが国のPPH(IPAH)の全国平均有病率は、平成20年度厚生労働省特定疾患臨床調査個人票による調査結果から、人口10万人あたり

0.89人と計算される。診断においては右心カテーターを必須とするため、確定診断まで至らない症例も多数存在すると推測される。発症年齢は0歳から70歳代まで広い年齢層に分布するが、ピークは20歳から40歳までの若年者に多くみられる。小児では明らかな性差が認められないのに対して、成人においては女性に多くみられ、その男女比は約1:2とされている。

③ 病因と病態生理

肺循環系は体循環系と比較して低圧・低抵抗系である。しかしPAHでは、何らかの機序で肺循環系への傷害がもたらされ、肺内の動脈の不規則な拡張と狭小像、末梢肺小動脈における内膜(血管内皮細胞)および中膜の増殖性変化、動脈瘤状変化(plexiform lesion)などの肺血管リモデリング(組織改築)が生じる(図2)。そのため肺動脈圧および肺血管抵抗の上昇がもたらされる。初期の段階では、肺動脈圧上昇の機序としては機能的な肺血管攣縮も関与する。肺血管病変は肺毛細血管より上流に位置するため肺動脈楔入圧の上昇は認めない。肺動脈圧の上昇、つまり、右室に対する後負荷の増大により、右室の拡張、さらには右室肥大が生じるが、初期には右室拍出量は維持される。しかし、後

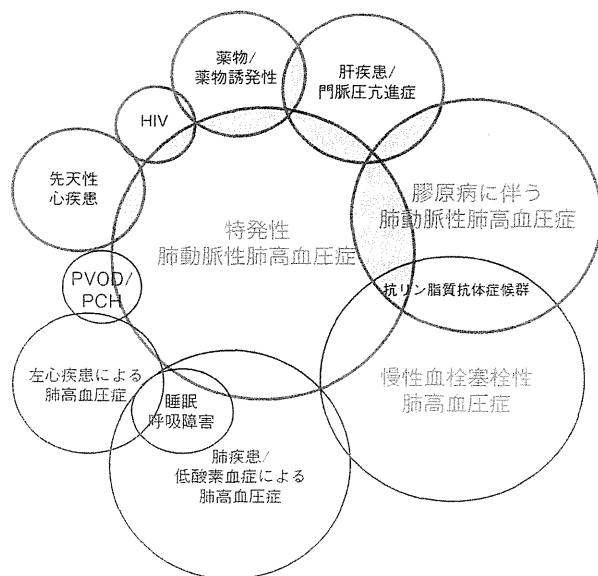


図1 肺高血圧症の相互関係(木村)
青色部分がPAHに相当する。

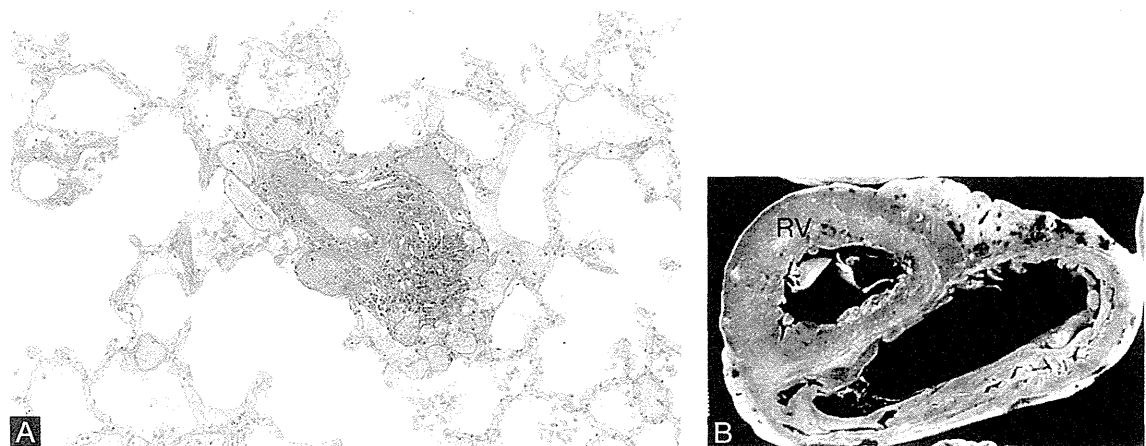


図2 肺高血圧症の組織像と心臓の剖面

- (A) 肺高血圧症のH&E像：肺内の動脈の不規則な拡張と狭小像、動脈瘤状変化(plexiform lesion)がみられる。
- (B) 肺高血圧症の心臓の剖面：右心室(RV)の拡張性肥大が著明である。

(病理各論コア画像 14. 肺高血圧症. 日本病理学会教育委員会編集 <http://jsp.umin.ac.jp/corepictures2007/05/014/index.html>より引用)