

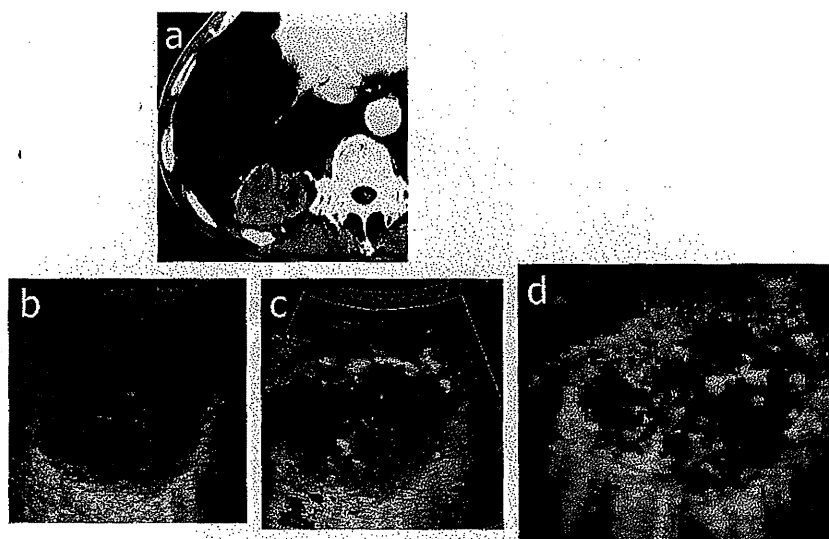


Fig. 7 症例は右S¹⁰の肺扁平上皮癌. a 胸部CTでは、右S¹⁰に胸膜に接する内部が不均一な円形の腫瘍影を認める. b Bモードでは臓側胸膜に接する円形の低エコー腫瘍を認める. c パワードブラ法では病巣内の一部分に屈曲、蛇行するIV-A型の血流信号が捉えられた. d Levovist[®]による造影US(CHA像)では、パワードブラ法では捉えることが出来なかった病巣内全体の枝状の屈曲、蛇行するIV-B型の血流信号が捉えられた

Coded technology で拾い上げることが可能になり、phase (pulse) inversion harmonic の技術を組み合わせ、リアルタイムハーモニックグレイスケール法すなわち Coded Harmonic Angio (CHA) が開発された³³⁾. CHA は組織からの信号が抑制されるために、病変の確認がやや難しい欠点はあるが、リアルタイムに近い状態で血流をグレイスケールで描出出来る長所を持つ. 胸膜下病変においても CHA が、感度、時間、空間分解能など総合的に考えて大変優れた Levovist[®]造影モードである³⁶⁾. 症例を示す (Fig. 7). 松本らは Levovist[®]造影 US を胸膜下ではなく、多量の胸水のため胸壁から離れた肺癌に施行してその有用性を報告している⁵³⁾. さらに、肺癌だけでなく胸腺腫や胸膜悪性中皮腫にも応用しその有用性を報告している⁵⁴⁾. しかし、病巣の描出が不安定な胸膜下病変において Levovist[®]造影 US の適応は病巣が比較的大きく、しかも呼吸状態が安定した症例に限られ、早期相で一回でも大きな咳が出れば検査に大きな影響が出ていた. 2007 年より新しい超音波造影剤 Sonazoid[®]が臨床の場へ登場した. Levovist[®]と Sonazoid[®]は共に微小気泡からなる造影剤で、早期相は血液プール造影剤として血流の造影効果を得て、後期相では網内系に取り込まれて肝クッパーイメージが得られる点は共通している. しかし、Levovist[®]

は空気の微小気泡でシェルを持たないが、Sonazoid[®]は難溶性ガスであるペルフルブタンの微小気泡でリン脂質のシェルを持ち、Levovist[®]に比べて長時間造影効果が持続する³⁴⁾. また、Levovist[®]の造影効果は血流速度に大きく影響され、遅い血流では間欠的にしか観察出来ないが、Sonazoid[®]は造影剤濃度に応じた造影効果が連続的に観察出来る³⁴⁾. Sonazoid[®]のこの特性により他の領域に比べて不安定な胸膜下病変においては、大きな利点があると期待される. 初期は Sonazoid[®]の推奨用量である 0.015 ml/kg を one shot 静注して観察していたが、CPI モードで観察すると強い濃染像は得られるが、血管の描出は不十分であったため、現在は Sonazoid[®]を半量 (0.0075 ml/kg) 投与してまず低音圧 (CPI モード) で腫瘍の濃染を観察し、次に残り半分 (0.0075 ml/kg) の Sonazoid[®]を投与し高音圧 (CHA モード) で腫瘍血管構造を観察している. 症例を示す (Fig. 8). その結果、Levovist[®]の CHA と比べても同等以上の血管像が得られ、しかも Levovist[®]より安定して連続的に観察することが出来た. 今後、胸膜下病変では Sonazoid[®]の特性を利用したこの 2 段階の造影法を主体に検討していきたい.

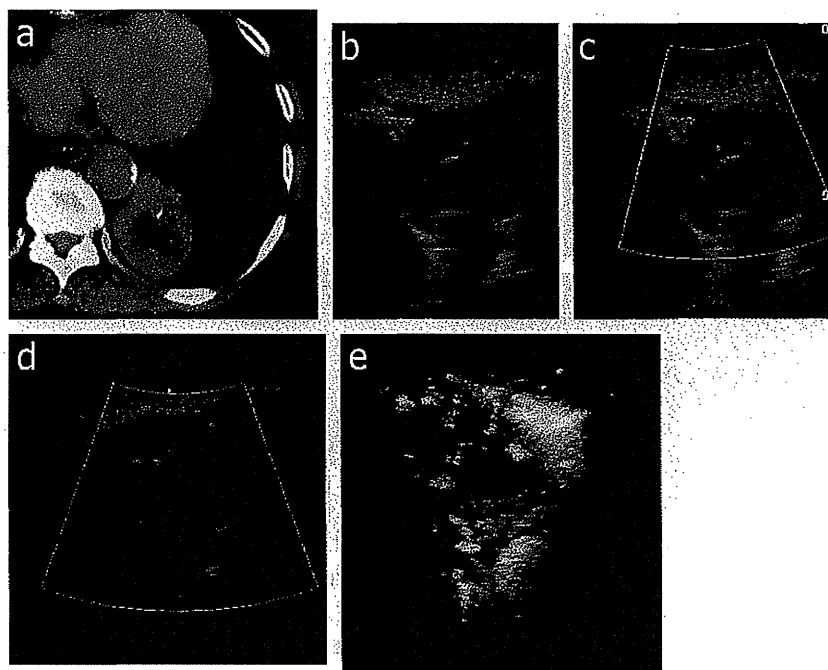


Fig. 8 症例は右S⁶の肺扁平上皮癌。a 胸部CTでは、左S⁶に胸膜に接する内部に空洞を伴う円形の腫瘍影を認める。b Bモードでは胸膜に接する円形の低エコー腫瘍を認める。内部に空気を示唆する高エコーを認める。また、一部臓側胸膜が断裂し少量の胸水を認める。c, d パワー Doppler法やB-flow colorでは病巣内の血流信号が殆ど捉えられなかった。e Sonazoidによる造影US (CHA) では、病巣内部に屈曲、蛇行する腫瘍血流信号が捉えられた

7. B-flow color

Coded Harmonic Angio (CHA) に応用された Coded Excitation 技術は、高周波の分解能を維持したままペネトレーションが得られる、つまり深い部分から非常に小さい信号を効率よく、ノイズに埋もれることなく取り出せる技術である³⁸⁾。B-flow は、この Coded Excitation 技術を応用し、赤血球のように微小な反射体からの小さな信号を、効率よくノイズに埋もれることなく取り出して画像化することができ、Bモード像と同じ空間分解能で血流の可視化が行える方法である。この方法を用いれば、Bモードの空間分解能、Bモードのフレームレートで血流信号が得られ、同時に組織と血管を描出するため、実際の血管より血流が太くなったり、血管外へはみ出すことがないという優れた特徴がある。

B-flow による血流表示に色をつけて表示する B-flow color が臨床応用された。胸膜下病変において B-flow color は優れた血流信号描出能を示した。我々の検討では血流信号描出能はパワー Doppler法と同等で、症例 (Fig. 9) のように B-flow color がパ

ワー Doppler法より優れている例もあった。また、空間分解能においては、B-flow color はパワー Doppler法をはるかに凌駕した。このためパワー Doppler法では点状、線状にしか捉えられない血流表示が、屈曲蛇行する血流表示として捉えられる症例も見られた。我々は、現時点で胸膜下病変において最も血流信号描出に優れた方法は造影 US (CHA) であると考えているが、造影 US は、①造影剤を使用するため静脈投与しなくてはならない、②造影は一発勝負でやり直しが出来ない (特に Levovist[®]) という短所がある。CHA と同じ Coded Excitation 技術を用いて開発された B-flow color は、CHA に血流信号描出能や空間分解能はやや劣るが、造影剤が不要で繰り返し行えるという大きな長所がある。

8. その他の臨床応用

8.1 超音波誘導下生検に対する応用

我々は胸膜下病変に対する US 誘導下穿刺において、穿刺部位はパワー Doppler法や B-flow color で決定して行っている⁵⁵⁾。すなわち穿刺部位として、①体表より近い、②血流信号が存在する、③大きな動

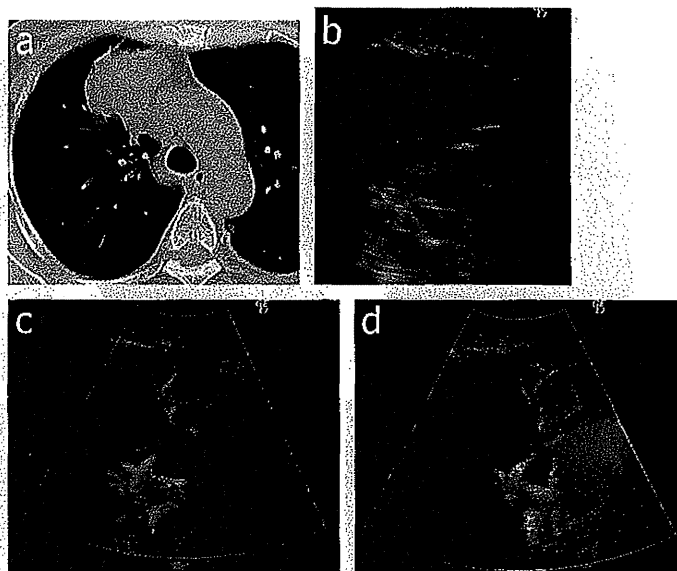


Fig. 9 症例は右 S³ の子宮癌からの転移性肺癌. **a** 胸部 CT では、右 S³ に胸膜に接する不整形の腫瘍を認める. **b** B モードでは臓側胸膜に接する内部が不均一な低エコー腫瘍を認める. **c** パワードプラ法では病巣内の一部分に屈曲、蛇行するⅢ-B 型の血流信号が捉えられた. **d** B-flow color ではパワードプラ法よりもさらに微小な血流信号が捉えられ、空間分解能が優れていた

Table 2 肺癌化学療法前後での血流信号型の変化及び血流信号の増減と治療効果の関係

症例	組織型	治療効果	血流信号型 変化	血流信号 の増減
1	扁平上皮癌	PR	Ⅵ-A⇒0	↓
2	腺癌	PR	Ⅵ-A⇒Ⅳ-A	↓
2	腺癌	PD	Ⅵ-A⇒Ⅳ-B	↑
3	扁平上皮癌	PR	Ⅲ-B⇒Ⅲ-B	↓
4	扁平上皮癌	PD	Ⅲ-A⇒Ⅳ-A	↑
5	小細胞癌	NC	Ⅱ⇒Ⅱ	⇒
6	小細胞癌	PR	Ⅵ-A⇒Ⅱ	↓

血流信号変化は PR 症例 4 例中 2 例で単純な血流信号型へ変化し NC 症例 1 例は血流信号型に変化はなかった. PD 症例は 2 例とも複雑な血流信号型へ変化した. 血流信号の増減は PR 症例では 4 例全てで腫瘍血流信号は減少し, NC 症例 1 例では腫瘍血流信号は変化なく, PD 症例では 2 例とも腫瘍血流信号の増加を認めた

脈性の血管は無いことが重要である. 成績は命中率が 95.5 % (44 例中 42 例) であり, 診断率は 91 % (44 例中 40 例) であった. 合併症は 2 例 (4.5 %) で喀血 1 例と気胸 1 例のみでいずれも大事には至らなかった. 以上より, 胸膜下病変においてパワードプラ法や B-flow color を併用する事により, 安全かつ確実に US 誘導下穿刺が出来ることが示唆された.

松本らは, 造影 US で viable な部分に超音波誘導下生検を施行し, その有用性を報告している⁵³⁾.

8.2 肺癌の治療効果判定に対する応用

肺癌の治療効果判定に対する US の応用について報告したのは, 有田らが最初で⁵⁶⁾, 肺扁平上皮癌に放射線治療を行い, その前後でパルスドプラ法を行い治療前に認められた腫瘍内の pulsating flow が治

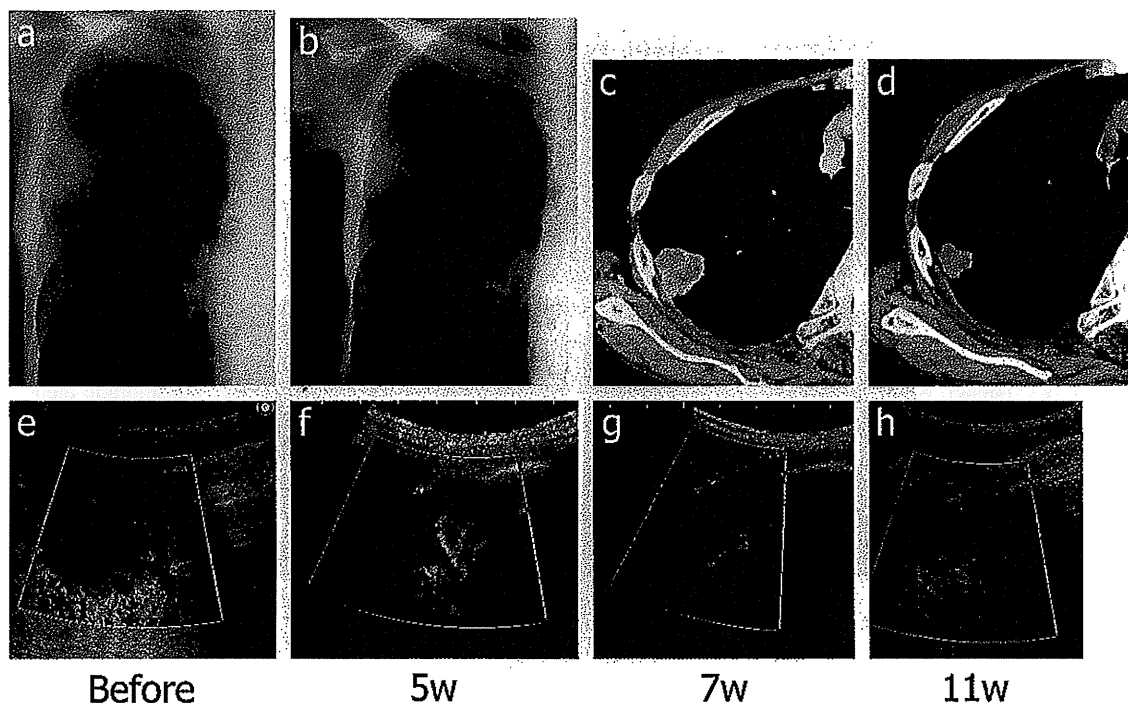


Fig. 10 肺扁平上皮癌にパクリタキセル+カルボプラチンによる化学療法を2クール施行した。胸部X線 (a 化学療法前, b 2クール終了後), 胸部CT (c, d) で腫瘍は縮小しPRであった。Bモードでは, 化学療法前後で腫瘍の縮小が捉えられ, パワードブラ法では一部が屈曲, 蛇行する枝状血流信号 (Ⅲ-B型) eが化学療法5週後 (f) に枝状血流信号 (Ⅲ-A型) になり, さらに7週後 (g) に線状 (Ⅱ型), 11週後 (h) には点状 (Ⅰ型) へと変化するのが捉えられた

療後に検出出来なくなったとしている。我々は肺癌6例 (扁平上皮癌3例, 腺癌2例, 小細胞癌2例) の7回の化学療法前後で血流信号の増減と血流信号型の変化を検討した^{57, 58)}。血流信号変化はPR症例4例中2例で単純な血流信号型へ変化し, NC症例1例は血流信号型に変化はなかった。PD症例は2例とも複雑な血流信号型へ変化した。つまり, PR症例4例のうち2例は, 腫瘍血管構造が壊れて単純化した, 2例は腫瘍血管構造が比較的保たれたままであった。血流信号の増減はPR症例では4例全てで腫瘍血流信号は減少し, NC症例1例では腫瘍血流信号は変化なく, PD症例では2例とも腫瘍血流信号の増加を認めた (Table 2)。化学療法により腫瘍血流信号は変化し, 治療効果と相関が示唆された。また, カラー Doppler法という新しい方法での治療効果判定の可能性が示唆された。症例を示す (Fig. 10)。今後, 治療効果と血流信号の関連を, 例えば治療後腫瘍の大きさは同じでも腫瘍血流信号の変化が予後と関連するかなどを検討していきたい。

8.3 気管支鏡検査の支援

上村らは⁵⁹⁾気管支鏡検査で経気管支的肺生検を施行する時に, 体表走査超音波検査を併用してその診断能を向上させるユニークな報告をしている。すなわち, 胸膜下病変を経気管支的肺生検する際に, 体外よりUSを当てて病変部を観察し, リアルタイムに鉗子が病変部に到達していることを確認する方法である。特に3 cm以下の小病変で有用性が高く, USで鉗子陰影が確認出来た場合はその確診率が高くその有用性が示されている。

9. おわりに

胸膜下病変においても他の領域と同じように, 様々な進歩した超音波手法が臨床応用出来ることを報告した。造影USは, 胸膜下病変においてもパワードブラ法を臨床応用した頃には考えられないくらい微小な血流信号の描出を可能にした。今後, 超音波技術の進歩と共に胸部超音波検査も進歩し超音波法にしか出来ない独自性が発揮されていくことが期待される。

文 献

- 1) Joyner CR, Herman RJ, Ried JM, et al. Reflected ultrasound in detection and localization of pleural effusion. *JAMA* 1967;200:399-402.
- 2) Chandrasekhar AJ, Reynes CJ, Churchill RJ, et al. Ultrasonical guided percutaneous biopsy of peripheral pulmonary masses. *Chest* 1976;70:627-30.
- 3) Laing FC, Filly RA. Problems in the application of ultrasonography for the evaluation of pleural opacities. *Radiol* 1978;126:211-4.
- 4) Hirsch TH, Rogers JV, Mack LA, et al. Real-time sonography of pleural opacities. *AJR* 1981;136:297-301.
- 5) Sugama Y, Tamaki S, Kitamura S, et al. Ultrasonographic evaluation of pleura and chest wall invasion. *Chest* 1988;93:275-9.
- 6) Suzuki N, Saitoh T, Kitamura S, et al. Tumor invasion of the chest wall in lung cancer; diagnosis with US. *Radiol* 1993;187:39-42.
- 7) Hus WH, Chiang CD, Hsu JY, et al. Detection of mass lesion in the collapsed lung by ultrasonography. *J Formosan Med Assoc* 1992;91:57-62.
- 8) Yang PC, Luh KT, Wu HD, et al. Lung tumors associated with obstructive pneumonitis: US studies. *Radiol* 1990;174:717-20.
- 9) Yang PC, Luh KT, Wu HD, et al. Value of sonography in determining the nature of pleural effusion. *AJR* 1992;159:29-32.
- 10) 名取博, 玉城繁, 吉良枝郎. 新しい超音波検査法. 「6. 胸部, 呼吸器」. *臨床検査* 1978;22:644-50.
- 11) Natori H. Advantage of ultrasonography for visualization structures and movements of the lung and thorax within nonaerated area in comparison with chest radiography and in computed tomography. *Proceedings of 2nd World Federation of Ultrasound in Medicine and Biology* 1979;179.
- 12) 名取博, 玉城繁, 泉三郎, ほか. 呼吸器疾患の超音波診断法. 「1. 呼吸器疾患領域における超音波診断法の意義」. *日胸* 1981;40:51-4.
- 13) 社団法人日本超音波医学. 肺癌診断基準・肺癌胸膜浸潤の診断基準の公示. *超音波医学* 1996;23:556-61.
- 14) 岩神真一郎, 高橋伸宣, 小幡賢一, ほか. 日本超音波医学の診断基準を用いた原発性肺癌における胸膜浸潤の評価. *J Med Ultrasonics* 1999;26:557-60.
- 15) Paltial HJ, Patriquin HB, Kellar MS, et al. Infantile hepatic hemangioma: Doppler US. *Radiol* 1992;182:735-42.
- 16) Kelly IM, Lees WR, Rickards D, et al. Prostatic cancer and the role color Doppler US. *Radiol* 1993;189:153-6.
- 17) Cosgrove DO, Kedar RP, Bamber JC, et al. Breast disease color Doppler US differential diagnosis. *Radiol* 1993;189:99-110.
- 18) Freischer AC, Rodgers WH, Kepper DM, et al. Color Doppler sonography of benign and malignant ovarian masses. *Radio Graphics* 1992;12:879-85.
- 19) 有田剛, 藤田岳史, 米城秀, ほか. 超音波カラードブラ法を用いた肺病変内血流評価. *日医放学会誌* 1993;9:1047-56.
- 20) Civardi G, Fornari F, Cavanna L, et al. Vascular signals from pleura-based lung lesion studied with pulsed Doppler ultrasonography. *J Clin Ultrasound* 1993;21:617-22.
- 21) Yuan A, Chang D, Yu C, et al. Color Doppler sonography of benign and malignant pulmonary masses. *AJR* 1994;163:545-9.
- 22) Hsu W, Ikezone J, Chen C, et al. Color Doppler ultrasound signals of thoracic lesions. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1938-51.
- 23) Yang P. Color Doppler ultrasound of pulmonary consolidation. *Eur J Ultrasound* 1996;3:169-78.
- 24) Rubin JM, Bude RO, Carson PL, et al. Power Doppler US: a potentially useful alternative to mean frequency based color Doppler US. *Radiology* 1994;190:853-6.
- 25) 名取博, 中田尚志, 五十嵐知文, ほか. 国立がんセンター編 癌の画像診2. メディカルビュー社, 東京, 1997; p. 74-83.
- 26) Yang PC. Ultrasound-guided transthoracic biopsy of peripheral lung, pleural, and chest-wall lesions. *J Thorac Imag* 1997;12:272-84.
- 27) 徐武輝, 池添潤平. 超音波 update - スクリーニングから精査の時代へ - 胸部. *臨放* 1998;43:1403-15.
- 28) 玉城繁, 小幡賢一, 三上理, ほか. 胸水性状の非侵襲的評価における胸部超音波カラーアンギオ法の有用性の検討. *日呼吸会誌* 1999;37:160.
- 29) 浜崎直樹, 鴻池義純, 須崎康恵, ほか. 胸膜直下胸腔内病変に対するカラードブラパワー表示法の有用性に関する検討. *日超医論文集* 1997;24:633.
- 30) 浜崎直樹. 胸膜下病変の質的診断に対する超音波パワーカラードブラ法の臨床応用. *奈良医学誌* 1999;50:497-508.
- 31) 浜崎直樹, 鴻池義純, 牧ノ段潔, ほか. 胸膜下病変の鑑別診断に対する超音波カラードブラ3次元表示法の有用性. *日呼吸会誌* 2001;39:14-9.
- 32) 浜崎直樹, 江川信一, 竹下修治, ほか. Levovist 静注による造影カラードブラ法が腫瘍血流信号描出に有用であった胸膜下肺癌の2例. *J Med Ultrasonics* 2001;28:779-84.
- 33) 西川徹, 久直史, 関真人, ほか. Coded Harmonic Angio (CHA). *画像診断* 2002;22:30-7.
- 34) 平井都始子. 造影超音波法の位置付け. *Rad Fan* 2007;12:5-9.
- 35) 浜崎直樹, 鴻池義純, 牧之段潔, ほか. 胸膜下病変に対する Levovist 造影超音波法の有用性. *臨床放射線* 2002;47:187-98.
- 36) 浜崎直樹, 今井照彦, 柴五輪男, ほか. Coded Harmonic Angio を用いた Levovist 造影超音波検査が腫瘍血流信号描出に有用であった肺扁平肺癌の1例. *J Med Ultrasonics* 2005;32:557-60.
- 37) 浜崎直樹, 今井照彦, 柴五輪男, ほか. 肺癌に対する Sonazoid 造影超音波検査の臨床応用. *日超医論文集* 2009;36:209.
- 38) 橋本浩. B-Flow. *Medicina* 2000;37:404-7.
- 39) 浜崎直樹, 鴻池義純, 谷口夏子, ほか. 胸膜下病変に対する超音波 B-Flow color の有用性. *臨床放射線* 2007;52:119-28.
- 40) 上村光弘, 高橋仁, 野村友清, ほか. 超音波カラードブラパワーモード表示法による乾性胸膜炎の検討. *日呼吸会誌* 2003;41:164.
- 41) 浜崎直樹, 今井照彦, 柴五輪男, ほか. 超音波パルスドブラ法を用いた胸膜下病変内血流信号の新しい波形分析. *日超医論文集* 2008;35:522.
- 42) Taylor KJ, Ramos I, Carter D, et al. Correlation of Doppler US tumor signals with neovascular morphologic features. *Radiology* 1988;166:57-62.
- 43) Agrawal G, Cape EG, Raichlen JS, et al. Usefulness of combined color Doppler/contrast in providing complete

- delineation of left ventricular cavity. *Am J of Cardiology* 199;80:98-102.
- 44) Simone LD, Caso P, Severino S, et al. Reduction of coronary flow reverse non-invasively determined by transthoracic Doppler echocardiography as a predictor of left anterior descending coronary artery stenosis. *Ital Heart J* 2000;1:289-94.
 - 45) 別府慎太郎. 現在使われている主な超音波造影剤の基質, 特性, 造影効果と問題点: レボピスト. *日本臨床* 1999;56:876-80.
 - 46) Hofstee CJ, Hoogland PH, Schimsheimer RJ, et al. Contrast enhanced color duplex for diagnosis of subtotal stenosis or occlusion of the internal carotid artery. *Clin Neurol Neurosurg* 2000;102:9-12.
 - 47) 山口武典, 古平國泰, 矢坂正弘, ほか. 超音波造影剤 SH/TA-508 の臨床第Ⅲ相試験 - 脳血管領域における協同研究の成績 -. *Neulasonol* 1995;8:173-84.
 - 48) Hirai T, Kichikawa K, Ohishi H, et al. Examination of efficacy of SHU 508A for color Doppler sonography or peripheral vascular diseases and soft tissue tumors in the pelvic and extremity. In: Nanda NC, Scchliel R, Goldberg BB (eds). *Advances in echo imaging using contrast enhancement*, second edition. Netherlands, Dubai; 1997. p. 615-25.
 - 49) Goldberg BB, Lui J, Burns PN, et al. Galactose-based intravenous sonographic contrast agent. *J Ultrasound Med* 1993;12:463-70.
 - 50) Tanaka S, Endou T, Sakuma S, et al. Effectiveness of galactose-based intravenous contrast medium on color Doppler sonography of deeply located hepatocellular carcinoma. *Ultrasound Med Biol* 1995;21:157-60.
 - 51) Fujimoto M, Moriyasu F, Nishikawa K, et al. Color Doppler sonography of hepatic tumors with a galactose-based contrast agent: Correlation with angiographic findings. *Am J Roentgenol* 1994;163:1099-104.
 - 52) 工藤正俊. 肝腫瘍の造影ハーモニクイメージング. 東京, 医学書院, 2001; p. 97-132.
 - 53) 松本直樹, 小川真広, 中河原浩史, ほか. 造影超音波検査をし得た肺癌の1症例. *Rad Fan* 2007;5:15-17.
 - 54) 松本直樹, 小川真広, 中河原浩史, ほか. 造影超音波検査の胸部腫瘍への応用. *日超医論文集* 2008;35:520.
 - 55) 浜崎直樹, 柴五輪男, 江川信一, ほか. 胸膜下病変に対するカラードブラ法を併用した US 誘導下穿刺法. *日超医論文集* 2005;32:522.
 - 56) 有田剛, 藤田岳史, 米城秀, ほか. 放射線照射前後における腫瘍内血流の経時的変化について. *日医放学会誌* 1993;9:1070-2.
 - 57) 浜崎直樹, 江川信一, 竹下修治, ほか. 肺癌化学療法前後でパワードブラ法による腫瘍内血流信号の変化が観察し得た胸膜下肺扁平上皮癌の一例. *J Med Ultrasonics* 2002;29:314.
 - 58) 浜崎直樹, 柴五輪男, 江川信一, ほか. 肺癌の治療効果判定に対するカラードブラ法の有用性. *日超医論文集* 2004;31:392.
 - 59) 上村光弘, 竹田雄一郎, 川名明彦, ほか. 胸膜下病変に対する体表走査超音波ガイド下気管支鏡検査の試み. *日呼吸会誌* 1999;37:777-82.

1926

日本臨牀 68巻 増刊号6 (2010年6月20日発行) 別刷

広範囲 血液・尿化学検査 免疫学的検査

—その数値をどう読むか—

[第7版]

(3)

IX. 免疫学的検査 E. 感染症関連検査(抗原および抗体を含む)

非ウイルス性感染症

抗酸菌感染症の免疫学的診断法

玉置伸二 友田恒一 吉川雅則 木村 弘

非ウイルス性感染症

抗酸菌感染症の免疫学的診断法

Immunodiagnosis of mycobacterial infection

玉置伸二 友田恒一 吉川雅則 木村 弘

Key words : 抗酸菌感染症, ツベルクリン反応, クォンティフェロン®, 血清学的診断法, 肺 MAC 症

1. 概 説

結核症診断は、臨床診断に基づいて喀痰、血液、胸腹水、尿、便、髄液などの検体から結核菌を検出することで確定する。しかし結核菌が検出されない場合や肺外結核などの細菌学的検査が困難な病型では、結核菌に対する免疫反応を補助的診断法として応用することが重要である。

本稿ではツベルクリン反応および免疫学的診断法の最近の知見について述べる。

2. ツベルクリン反応

a. 精製ツベルクリン (purified protein derivative: PPD) の抗原物質

PPD は単一蛋白でなく菌体成分や分泌蛋白など多くの成分を有しており、機能が明確にされていない蛋白も少なくない。DnaK, GroEL, GroES などの熱ショック蛋白 (heat-shock protein: HSP) や分泌蛋白である α 抗原などが、抗原性や免疫活性が高く結核菌感作動物にツベルクリン反応を惹起しうることが知られている。

b. ツベルクリンの免疫応答

PPD の抗原蛋白質は皮内に入ると、注射局所で Langerhans 巨細胞などの抗原提示細胞のプロセッシングを受ける。断片化した抗原は、細

胞表面で MHC クラス II 分子とともに、それぞれの抗原に特異的な CD4 陽性 T 細胞クローンに抗原を提示し、細胞の活性化・増殖・分化を誘導する。こうして産生した Th1 タイプの各種サイトカインによって、注射局所で血管の充血とマクロファージの集積がもたらされる。これが皮膚の発赤・硬結として観察されるツベルクリン反応であり、典型的な遅延型過敏反応 (delayed-type hypersensitivity: DTH) である。

c. ツベルクリン反応検査の実施方法と判定

ツベルクリン反応検査については、日本結核病学会予防委員会により暫定的技術的基準が示された¹⁾。PPD 0.1 mL を被験者の前腕屈側中央部に皮内注射する。原則として発赤は注射後 48 時間、硬結は 72 時間に反応を測定するが、何らかの事情でそれぞれ 72 時間、48 時間後に測定されたとしても診断上の価値は変わらないとされている。発赤は最大径を、硬結は腕の軸方向に直交する方向の径 (横径) を測定する。反応の大きさのほかに、リンパ管炎、水疱、出血、壊死などのいわゆる副反応についてもその有無を記載する。

結果の解釈としては、接触歴および BCG 接種歴により「有意の反応」としての基準が示されている (表 1)。「有意の反応」とは「結核感染が

Shinji Tamaki, Koichi Tomoda, Masanori Yoshikawa, Hiroshi Kimura: Second Department of Internal Medicine, Nara Medical University 奈良県立医科大学 内科学第 2 講座

表1 ツベルクリン反応検査の結果に基づく
措置のための基準(文献²⁾より引用)

以下の基準に該当する場合は‘有意の反応’と判定する

		接触歴*	
		なし	あり ¹⁾
BCG 接種歴	なし	硬結 15mm 以上 または 発赤 30mm 以上	硬結 5mm 以上 または 発赤 10mm 以上
	あり	硬結 20mm 以上 または 発赤 40mm 以上	硬結 15mm 以上 または 発赤 30mm 以上

*原則として喀痰塗抹陽性患者との接触とする。
ただしそれ以外でも感染性と考えられる患者との
接触を含む。

考えられる’または‘結核感染の可能性が有意に
大きい’ことを意味する。

d. 診断的意義

ツベルクリン反応検査は、主に結核感染の有
無を判別するために施行する。BCG接種を行
わない国では、結核菌初感染の診断的有用性は
高いが、ルーチンにBCG接種を施行してきた
我が国では、感染とBCG接種による陽転を鑑
別することは困難である。しかし、感染による
ツベルクリン反応陽転例ではその反応性に生理
的減弱はないが、BCG接種後では徐々に減弱
していくことが観察される。BCG既接種者で
も、反応が強陽性に転じた場合などは感染が疑
われる。また結核の診断以外ではBCG接種や
化学予防の適応を決定する目的で行われている。

e. ツベルクリン反応に影響を与える因子

HIV感染や慢性腎不全、麻疹、風疹、猩紅熱、
サルコイドーシス、Hodgkin病、著しい栄養障
害、免疫抑制剤の投与などによって、ツベルク
リン反応の陰性化(アネルギー)や減弱が起こる
可能性がある。粟粒結核、結核性胸膜炎、重症
結核でもアネルギーを呈することがある。一方、
非結核性抗酸菌感染症でも交差反応を認めるこ
とがあり、乳幼児の2-3%にみられるツベルク
リン反応陽性者は、環境中の非結核性抗酸菌感
染の交差反応による偽陽性と考えられている。

3. インターフェロン-γアッセイ(inter- feron-gamma release assays: IGRAs)

近年では、ツベルクリン反応よりも特異度の
高い診断法が開発され、広く用いられるよう
になってきた。これらの診断法は、結核菌特異抗
原でリンパ球を刺激後に産生されたインターフ
ェロン-γ(IFN-γ)量で結核感染を診断する方
法であり、IGRAsと呼ばれている。現在世界で
市販されるIGRAsは2種類あり、1つは全血を
試験検体として用いるクオンティフェロン®TB-
2G(QFT-2G)で我が国でも診断試薬として認
可されている。もう1つは精製リンパ球を用い
てIFN-γ産生細胞数をELISPOT法により定量
するT-SPOT®.TB(T-SPOT)である。

a. QFT-2G

結核菌特異的蛋白ESAT-6およびCFP-10を
刺激蛋白として被験者の血液に添加し、Tリン
パ球から産生されるIFN-γをELISA法で定
量する。本検査はBCG接種や*Mycobacterium*
avium complex(MAC)を含む大多数の非結核性
抗酸菌感染には影響されない。判定には刺激抗
原によるIFN-γ産生値から陰性コントロール
のIFN-γ産生値を差し引いた値のうち高値の
方を選択し0.35IU/mL以上を陽性、0.1IU/mL
未満を陰性とする。ただし5歳以下の小児では
この判定基準は適用されない。

活動性結核の診断については、Moriら²⁾の検
討では感度89%、特異度98%とされている。
QFT陰性であれば活動性結核は否定できる可
能性は大きい³⁾、陽性結果だけで活動性結核
と診断されるわけではない。また、活動性結核
患者でも高齢者では陽性率が低下する傾向があ
る。したがって、あくまで補助診断法の一つで
あり、詳細な画像診断を含む臨床的な総合的判
断が必要である。

2009年には、次世代にあたるクオンティフ
ェロン®TBゴールド(QFT-G)が我が国でも発
売された。QFT-Gでは特異抗原としてTB7.7
(Rv2654)の合成ペプチドが新たに追加されて
おり、採血管に刺激抗原が添加済みとなってい
る。今後、急速に普及していくと推測される。

b. T-SPOT

被験者の末梢血単核球を結核菌特異的蛋白 ESAT-6 および CFP-10 で刺激し, IFN- γ 産生 T 細胞数を ELISPOT 法により計測する。我が国では発売されていないが, 感度 96 %, 特異度 100 % とする報告もある⁹⁾。特に QFT で検出困難な免疫不全症や小児などの感染診断で役立つと考えられる。

4. 血清学的診断法

結核症における血清学的診断は古くから試みられてきたが, 十分な特異度と感度が得られず実用化されなかった。近年では抗原精製法の進歩とともに結核菌検出の代替検査法として開発が進められている。診断として用いられる抗原としては, 蛋白抗原 (38 kDa, 30 kDa, 16 kDa HAS など), 非蛋白抗原 (lipoarabinomannan: LAM, A60: 混合, cord factor など) が主なものである⁵⁾。以下代表的な検査方法について解説する。

a. マイコドット[®]

抗原として LAM を用いた抗 LAM IgG 抗体測定キットである。金コロイド免疫測定法により判定し, 特別の器具を必要とせず 20 分で検査可能である。活動性肺結核では感度 79 %, 特異度 96 % と報告されている⁶⁾。しかし非活動性肺結核⁷⁾や非結核性抗酸菌症でも抗体が陽性になることがあり注意を要する。また HIV 陽性の場合には感度は 26 % と極端に低下する⁸⁾。

b. デタミナー TBGL 抗体[®]

cord factor を含む糖脂質抗原 (TBGL) を用いた抗体測定キットであり, マイクロプレートに固着した抗原と血清中の抗体を反応させ EIA 法で検出する。活動性肺結核患者の 87 % で陽性となり, しかも軽度の感染や BCG 免疫では抗体価は上昇しない可能性が高く, 診断に有用とされている⁹⁾。しかし本キットにおいても非結核性抗酸菌症で陽性化がみられる。

c. ICT tuberculosis[®]

38 kDa 抗原など結核特異抗原 5 抗原を用いたイムノクロマトアッセイであり, 我が国では未

発売である。非結核性抗酸菌症では陽性化しないとされ, 塗抹陽性患者での感度は 89 %, 特異度は 97 % とされている¹⁰⁾。HIV 陽性者の感度は 27.6 % とされている¹¹⁾。

d. 肺 MAC 症に対する血清学的診断

我が国において肺 MAC 症の罹患率は増加しているが, 診断には臨床的基準と細菌学的基準の両者を満たす必要があり, 特に軽症例では時間を要することも多い。肺結核症との鑑別も問題となる症例もあるため, 感染予防の観点からも迅速かつ正確な診断方法が望まれる。そこで最近 MAC 特異抗原を用いた血清学的診断法が開発されてきた。

MAC 細胞壁にはペプチド鎖を有する糖脂質 glycopeptide (GPL) が存在する。Kitada ら¹²⁾は, GPL core 抗原を用いて抗 GPL core IgA 抗体測定の EIA kit を開発した。我が国における多施設研究によると, 血清抗 GPL core IgA 抗体は肺 MAC 症患者で有意に上昇しており¹³⁾ (図 1), 診断における感度は 84.3 %, 特異度 100 % と報告されている。化学療法が奏効して排菌が停止した群では抗体価は有意に低下し¹³⁾, 胸部 CT 画像でより広範囲に病変を認めると抗体価は高い傾向にあった¹⁴⁾。このように血清抗 GPL core IgA 抗体は診断に寄与するのみでなく, 肺 MAC 症の活動性や病変の拡がりをも反映する可能性が示唆されている。

一方, Nishimura ら¹⁵⁾は, MAC 細胞壁から分離した trehalose monomycolate (TMM-M) と apolar-GPL を抗原とした 2 種類の血清 IgG 抗体について検討している。肺 MAC 症患者における抗 TMM-M 抗体価と抗 apolar-GPL 抗体価は肺結核症, 肺 *M. kansasii* 症, 健常群よりもそれぞれ有意に高値であり, 診断における感度は抗 TMM-M 抗体が 89.2 %, 抗 apolar-GPL 抗体が 89.2 %, 特異度は抗 TMM-M 抗体が 97.0 %, 抗 apolar-GPL 抗体が 94.0 % であったと報告している。

今後更なる検討は必要であるが, これらの血清学的アプローチが肺 MAC 症の早期診断のための有力な検査方法となることが期待される。

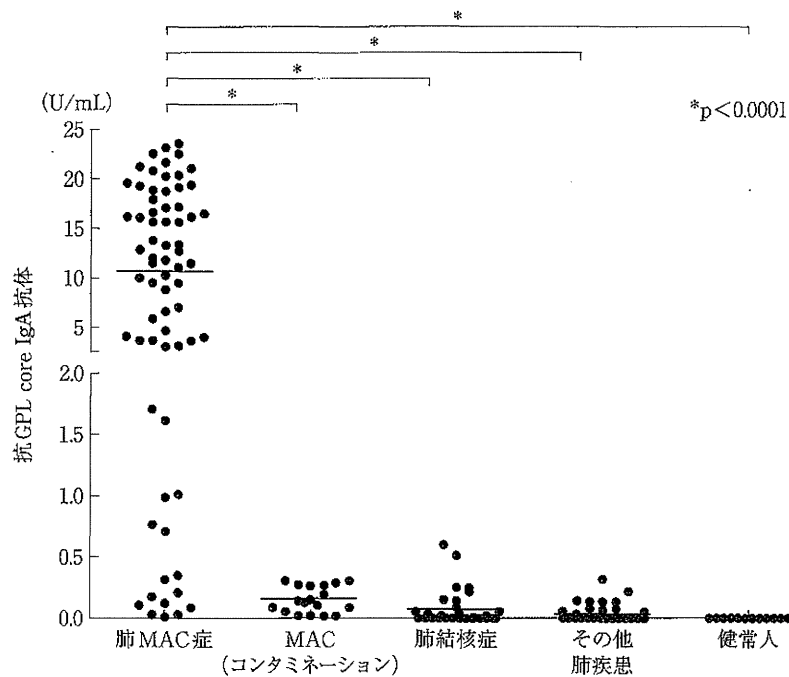


図1 血清抗 GPL core IgA 抗体(文献¹²⁾より引用)
肺 MAC 症患者において、血清抗体価は有意に上昇していた。

文献

- 1) 日本結核病学会予防委員会：結核 81: 387-391, 2006.
- 2) Mori T, et al: Am J Respir Crit Care Med 170: 59-64, 2004.
- 3) 日本結核病学会予防委員会：結核 81: 393-397, 2006.
- 4) Lalvani A: Thorax 58: 916-918, 2003.
- 5) 飯沼由嗣：診断と治療 95: 1929-1934, 2007.
- 6) マイコドット法テスト共同研究会：結核 72: 611-615, 1997.
- 7) 佐瀬庸子ほか：化学療法研究所紀要 34: 79-85, 2004.
- 8) Somi GR, et al: Int J Tuberc Lung Dis 3: 231-238, 1999.
- 9) 豊田丈夫ほか：結核 71: 655-661, 1996.
- 10) Cole A, et al: Tuber Lung Dis 77: 363-368, 1996.
- 11) Perkins MD, et al: Chest 123: 107-112, 2003.
- 12) Kitada S, et al: Am J Respir Crit Care Med 177: 793-797, 2008.
- 13) Kitada S, et al: Clin Diagn Lab Immunol 12: 44-51, 2005.
- 14) Kitada S, et al: Eur Respir J 29: 1217-1223, 2007.
- 15) Nishimura T, et al: Clin Infect Dis 49: 529-535, 2009.

呼吸不全の実地診療へのアプローチ

その2

実地医家は呼吸不全にどのようにアプローチするか

急性呼吸不全と慢性呼吸不全

臨床経過からみたアプローチと治療戦略

友田恒一・木村 弘

奈良県立医科大学内科学第二講座／ともだ・こういち きむら・ひろし

はじめに

呼吸の役割は大気中の酸素を取り込むことで血液を酸素化し、換気することにより血中の二酸化炭素を排出することである。呼吸が障害されると酸素化障害または換気障害が起こることになる。酸素化が障害される場合には動脈血酸素分圧は低下し、換気が障害されると動脈血酸素分圧の低下に加え二酸化炭素分圧が上昇することになる。

呼吸不全の定義は厚生省(現厚生労働省)呼吸不全調査研究班から出された以下の定義が広く用いられている。「呼吸不全とは、動脈血ガスが異常値を示し、そのために生体が正常な機能を営めなくなった状態である」¹⁾。本項では呼吸不全を臨床経過からみたアプローチと治療戦略の概略について述べることにする。

呼吸不全の診断(図1)

わが国では呼吸不全調査研究班が設定した動脈血酸素分圧の基準値が診断に用いられている。室内気吸入時の動脈血酸素分圧が60 Torr以下となる呼吸障害、またはそれに相当する呼吸障害を呈する異常状態を呼吸不全と診断すると示されている。さらに動脈血酸素分圧が60 Torrを超えるものの70 Torr以下の場合には準呼吸不全と定義されている¹⁾。なお臨床現場で汎用されている動脈血酸素飽和度(SaO₂)あるいは、経皮的酸素飽和度(SpO₂)では動脈血酸素分圧60 Torrは約90%に

相当する。

呼吸不全と診断されると次に酸素化障害か換気障害いずれの呼吸不全かを判別することが必要になる。わが国では、動脈血二酸化炭素分圧が45 Torr以下であるI型呼吸不全、45 Torrを超えた高二酸化炭素血症を呈するII型呼吸不全に分類されている¹⁾。前者は酸素化障害が、後者は換気障害が生じていることになる。

呼吸不全の原因(表1)

呼吸不全を診断した後、低酸素状態の改善をめざすとともに呼吸不全の原因である病態を明らかにし、その病態への対策を考えることが必要になる。呼吸不全をきたす疾患には必ずしも肺疾患とは限らず、さまざまなものが含まれている。呼吸に関するすべての臓器や部位での障害によって呼吸不全が発症することを念頭におく必要がある。酸素化障害と換気障害に分けて考えると呼吸不全の病態は理解がしやすい。

1. 酸素化障害

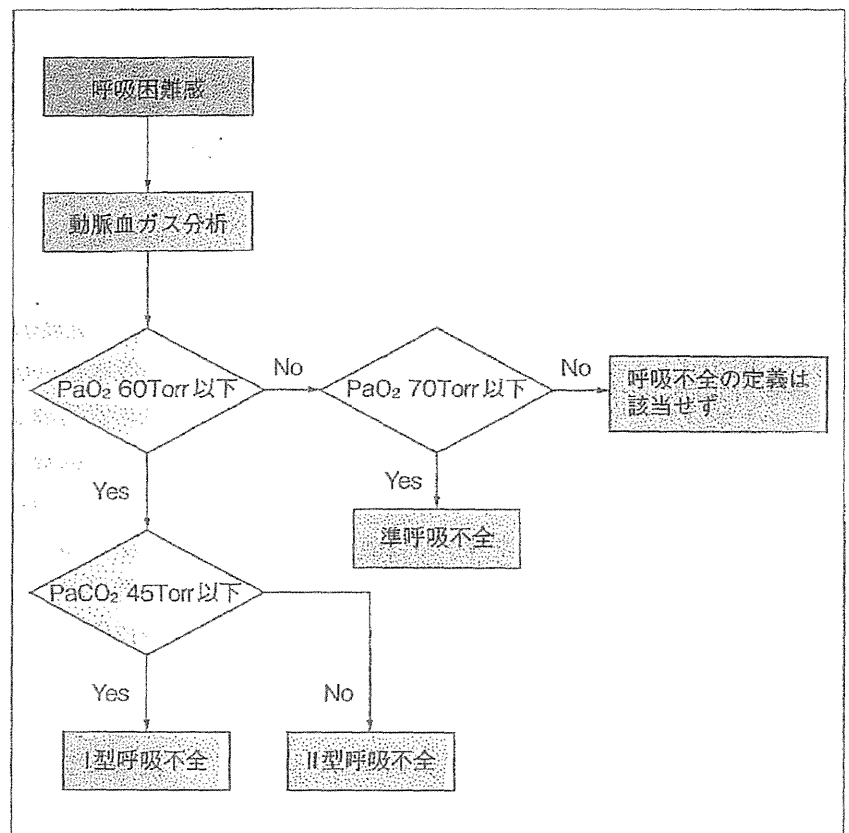
肺における拡散障害、換気血流不均等、シャントの三つの病態が知られている²⁾。

a. 拡散障害

酸素と二酸化炭素の拡散経路に何らかの障害が生じる状態で、間質の炎症による肺胞壁の肥厚、あるいは浮腫などが原因となる。一般には動脈血二酸化炭素分圧は上昇しない。間質性肺炎(肺線維症)、過敏性肺臓炎、左心不全に伴う肺水腫な

- 動脈血酸素分圧が 60 Torr 以下となる呼吸障害を呈する状態を呼吸不全と診断する。
- 呼吸不全をきたす疾患には必ずしも肺疾患とは限らず、さまざまなものがある。
- 呼吸不全は、動脈血二酸化炭素分圧が 45 Torr 以下である I 型呼吸不全と 45 Torr を超える II 型呼吸不全に分類されている。

図 1 呼吸不全の診断フローチャート



どがあげられる。

b. 換気血流比の不均衡分布

肺胞換気量($\dot{V}_A$)とその部分の血流量($\dot{Q}$)の比である($\dot{V}_A/\dot{Q}$)は、肺全体で一様な分布を示すのではなく、生理的な肺内分布の局所差があり、疾患肺においてはその差はさらに著しくなる。慢性閉塞性肺疾患(COPD)、気管支喘息などが代表で

あり、この他にも間質性肺炎、気管支拡張症、びまん性汎細気管支炎など多くの呼吸器疾患では少なからずこの病態の関与がある。

c. シャント

右-左シャントを伴う先天性心疾患、肺動静脈瘻、肺血管腫などでは病的な解剖学的シャントがみられ、チアノーゼを伴う低酸素血症をきたす。

- I型呼吸不全は酸素化障害, II型呼吸不全は換気障害が生じている.
- 酸素化障害には拡散障害, 換気血流不均等, シャントの三つの病態がある.
- 換気障害には呼吸中枢機能低下, 神経筋疾患, 肺・胸郭および横隔膜の機能低下が主たる病態である.

表1 呼吸不全の原因

脳	中枢性低換気障害, 脳ヘルニア, 薬物中毒
脊髄	筋萎縮性側索硬化症, 頸髄損傷
神経筋系	重症筋無力症, 筋ジストロフィ, Guillain-Barré 症候群, 筋弛緩薬
胸郭と胸腔	脊椎後側彎症, 動揺胸郭
上気道	閉塞型睡眠時無呼吸症候群, 気道閉塞
下部気道肺胞	肺炎, 喘息, COPD, 間質性肺炎, 無気肺, ARDS
心血管系	肺血栓塞栓症, 心原性肺水腫

無気肺, ARDS など肺胞気腔が虚脱したり滲出物や浮遊物が貯留する状態では, 本来機能すべきガス交換ユニットの $\dot{V}_A/\dot{Q}$ がほぼゼロになり肺毛細血管自体がシャントとなる状態で, 低酸素血症の原因となる。肝肺症候群では, 肺毛細血管が拡張し, シャント様の病態を示す。また肺血栓塞栓症では塞栓症部位を還流すべき血流が周辺に分布することでトータルの $\dot{V}_A/\dot{Q}$ の低下を招き, 低酸素血症が生じる。

2. 換気障害

換気をドライブする中枢神経系もしくは効果器である肺・胸郭系が病因となることが多く, 1) 呼吸中枢機能低下, 2) 神経筋疾患, 3) 肺・胸郭および横隔膜の機能低下が主たる病態である。その一方で気道や肺胞も換気障害の原因となりうる³⁾。

a. 延髄の呼吸中枢

呼吸は呼吸筋を支配している運動ニューロンのリズム活動によって起こる。この運動ニューロンの活動は脳・延髄からの神経インパルスに依存している。神経を介する呼吸調節には随意的調節と自律的調節がある。随意調節系は大脳皮質, 自律調節系は橋および延髄にあり, C3 から C5 の高さにある脊髄前角の横隔膜運動ニューロンおよび胸髄全域にわたる全角にある外肋間筋ニューロンに収束する。自律調節系によって自発呼吸を引き起こしている脳からの周期的インパルス発射は主に二酸化炭素や pH の変化, さらに動脈血酸素分圧の変化によって制御されている。外傷や脳ヘルニアによる圧迫や麻酔薬などによって延髄にある呼吸中枢の機能が抑制されると呼吸は抑制され, 場合によっては呼吸停止に至る。

b. 脊髄・末梢神経

呼吸中枢の活動は脊髄を下って横隔神経, 肋間神経などの脊髄神経を介して, 横隔膜や肋間筋の収縮と弛緩を引き起こす。横隔神経が脊髄を出る高さより上位レベルの脊髄が損傷されると呼吸中

- 1ヵ月以上持続するものを慢性呼吸不全と定義され、慢性呼吸不全にあたらないものが急性呼吸不全と考えられている。
- 急性呼吸不全が1ヵ月持続すると慢性呼吸不全になるわけではなく、両者は異質の病態である。
- 急性呼吸不全は cure を目指し慢性呼吸不全は care を目指して治療にあたる。

枢からのインパルスが途絶えるために呼吸が停止しうる。高位脊髄損傷、ポリオ、Guillain-Barré症候群、両側横隔神経麻痺などによって横隔膜の運動が障害されると換気不全に陥ることになる。

c. 呼吸筋

安静時の胸郭容量変化の90%以上は横隔膜の動きによる。横隔膜が収縮するとピストンのように胸腔の底が引き下げられ、肺が膨らむ。重症筋無力症や筋ジストロフィなどによって呼吸筋力が大きく低下すると十分な換気を保つことができなくなり換気不全となる。また筋弛緩薬投与時にも呼吸筋が麻痺するために人工呼吸が必要となる。

d. 胸郭と胸腔

胸郭は伸展性のある閉鎖腔であり中に肺、気道系、心血管系がある。胸郭や肺の伸展性が失われると、呼吸に大きなエネルギーが必要となり呼吸仕事量の増加から呼吸筋疲労となり換気不全となる。多発肋骨骨折による不動揺胸郭のように胸郭の正常な動きが妨げられた状態でも換気不全となる。

e. 気道と肺胞

気道は空気の通り道であり、閉鎖によって窒息する。気道の狭窄は換気不全の原因となる。腫瘍による気管の圧迫、意識障害による気道閉塞、喉頭腫瘍による気道狭窄などは、気管挿管や気管切開などの人工気道の確保によって呼吸不全を治療することができるため、必ずしも人工呼吸を必要としない。重症の気管支喘息では低酸素血症と換

気不全に陥り人工呼吸が必要となることがある。COPDの重症例では肺の弾性収縮力が低下することで酸素化障害だけでなく換気障害も認められるようになる。

急性呼吸不全と慢性呼吸不全

呼吸不全は持続期間によって急性呼吸不全と慢性呼吸不全に分類されている。わが国では1ヵ月以上持続するものを慢性呼吸不全と定義され、慢性呼吸不全にあたらないものが急性呼吸不全と考えられている¹⁾。動脈血二酸化炭素分圧の上昇に伴うpHの低下に対して腎臓における HCO_3^- の再吸収増加による代償作用は1週間以内に完成される。この観点から慢性呼吸不全の持続期間は1ヵ月間が妥当であるとされている。しかし急性と慢性で分類すると急性呼吸不全が1ヵ月間経過すると慢性呼吸不全になるとの印象を与え、全く異質のはずの双方の異同をあいまいにしているとの問題点も指摘されている。

1. 治療が指すもの

治療を考えるうえで急性呼吸不全と慢性呼吸不全の違いを表2に示す。急性呼吸不全は何らかの原因によって急激に低酸素血症となることが多い。発症から急速に進行するために生体の代償機転が不十分となり、生命の危機的状況となることが少なくない。まず生命の維持または救命を第一に考えて治療にあたることになる。呼吸不全の改善とともに原因の究明およびその病態の改善つま

- 急性呼吸不全は病態の改善を目指した治療になる。
- 慢性呼吸不全は予後や QOL の改善を目指した治療になる。
- 急性呼吸不全の症状は多彩であるが、慢性呼吸不全の場合は呼吸困難を中心とした呼吸器症状を訴えることが大半である。

表2 急性呼吸不全と慢性呼吸不全の比較

	急性呼吸不全	慢性呼吸不全
治療の目指すもの	cure 病態の改善 救命を第一	care QOL 改善 予後の改善
治療方針	即断即決	長期展望
吸入酸素流量	病態の変化にあわせて変更	安静時/労作時に分けて変更
低酸素血症の改善以外に必要なもの	原因の解明・治療	リハビリテーション 栄養療法 メンタルケア

り“cure”を目指した治療になる。急性の経過をとることから、状態の変化に常に留意するとともに治療の変更や追加を速やかに行う必要がある。一方、慢性呼吸不全は呼吸器疾患による呼吸機能低下が徐々に進行し発症する場合が大半を占める。病態の改善は困難なことが多く QOL や予後の改善が治療の主目的となる。患者と意見をよく交換しながら患者側に立って長期的な展望をもとに治療方針をたてることが必要になる。QOL 低下の原因である呼吸困難感を軽減するには単に低酸素血症の改善だけでは不十分であることが多く、呼吸リハビリテーションや栄養管理さらにはメンタルケアをも含めた包括的な“care”を目指した治療が必要となる。

2. 症 状

急性呼吸不全では症状は多彩である。呼吸・循環障害に加え、精神神経症状がみられることもあ

る。しかも低酸素血症のみの場合と高二酸化炭素血症を伴う場合では症状、所見には差がみられる。症状から急性呼吸不全を疑い速やかに診断・治療を行う必要がある。

慢性呼吸不全では慢性呼吸器疾患が原因となることが多く、呼吸困難感を伴う呼吸器症状を訴えることがほとんどである。QOL の改善を目指した慢性呼吸不全の治療を行う際は呼吸困難の評価は最も重要な評価項目となる。以前では Fletcher-Hugh-Jones の分類が用いられてきたが、現在では Medical Research Council (MRC) の分類が用いられる。以下に呼吸不全にみられる主な症状⁴⁾を記す。

a. 意識障害

40 Torr 以下の急性低酸素血症では、通常患者では興奮、失見当識を認め不穏状態になる。多くの場合はチアノーゼ、呼吸促進、頻脈が出現などの呼吸異常が認められる。高二酸化炭素血症による意識障害では平常時より 10～15 Torr 以上蓄積すると頻脈・昏睡状態になり、同時に発汗、羽ばたき振戦や高血圧を伴う。

b. 胸 痛

肺、心大血管などの障害を示す症候で、強い不安感や苦痛を伴うことが多い。

c. 喘 鳴

気道の一部に狭窄や不完全閉塞がある場合に認められる。

- 急性呼吸不全では酸素吸入を速やかに開始する。CO₂ナルコーシスに至った場合や酸素吸入だけで酸素化障害が改善しない場合などでは人工呼吸管理を行う。
- 慢性呼吸不全では home oxygen therapy (HOT) や home mechanical ventilation (HMV) を導入することが多い。
- HOT や HMV を導入する目的は症状の改善、QOL の改善、および生命予後の改善の3点である。

d. 呼吸状態

呼吸回数<6回/分の下顎呼吸は呼吸停止の兆であり、呼吸回数>40回/分の頻呼吸では呼吸筋の疲労を伴い、人工呼吸の適応ともなる。その他チェーンストークス呼吸、複合呼吸、失調性呼吸、奇異性呼吸などの異常呼吸は緊急性を要する。また喘息患者などで発汗を伴う起座呼吸や呼吸音減弱を認めた場合は重篤な呼吸不全の兆候である。

e. 循環器症状

急性呼吸不全に伴う頻脈は、チアノーゼが出現する前の重要な初期症状の一つである。動脈血酸素分圧 40 Torr 以下では不整脈が、20 Torr 以下では徐脈が出現しやすい。高二酸化炭素血症では頻脈が出現する。

f. 血圧

低血圧および乏尿を伴う場合にはショックを意味し、重篤な低酸素血症が原因となることがある。高二酸化炭素血症では脈圧の増大に伴う高血圧が出現し、傾眠、発汗などを伴うこともある。

g. チアノーゼ

一般に血液中の還元ヘモグロビン量が5 g/dl 以上になると認められる。そのために貧血では認めにくくなる。

h. 体温

悪寒、呼吸促進、戦慄を伴う発熱は菌血症を伴う重症下気道感染症や敗血症を強く示唆する。

i. 太鼓ばち指

低酸素血症が長時間持続したときにみられる所見である。

3. 酸素投与から人工呼吸管理へ

呼吸不全にみられる動脈血酸素分圧の低下に対して酸素投与は第一に行う治療である。特に急性呼吸不全の場合には速やかに酸素投与を開始し、動脈血酸素分圧が 60 Torr 以上となるように投与酸素濃度を設定する。I型の呼吸不全の場合は、酸素投与しても動脈血二酸化炭素分圧が上昇しなければ動脈血酸素分圧 80 Torr 以上を目標として酸素流量を増量してもよい。換気不全によるII型呼吸不全の場合には、酸素投与は少量から開始し、動脈血二酸化炭素分圧の上昇および呼吸性アシドーシスの進行に注意しながら酸素流量を調節する。呼吸性アシドーシスが進行しCO₂ナルコーシスに至った場合には換気補助が必要となる。非侵襲的陽圧換気 noninvasive positive pressure ventilation (NPPV) もしくは人工呼吸管理に移行することが多い。呼吸性アシドーシスの進行した場合以外でも酸素投与にて呼吸不全の改善が不十分な際には人工呼吸管理を考慮する。一般的には急性呼吸不全では、① 高濃度酸素を投与しても動脈血酸素分圧が 60 Torr 未満、② 動脈血二酸化炭素分圧が 50~60 Torr 以上の場合、③ 呼吸回数が 35 回/分以上の場合が人工呼吸管理を行う目安とされている³⁾(表3)。

慢性呼吸不全の場合には在宅酸素療法 home

表3 人工呼吸管理の考慮基準

呼吸不全のメカニズム	人工呼吸考慮基準
低酸素血症	高濃度酸素投与下でも動脈血酸素分圧が 60 Torr 以下
肺泡低換気 動脈血二酸化炭素分圧	50~60 Torr 以上
呼吸仕事量増加 呼吸回数	35 回/分以上

oxygen therapy (HOT) や在宅人工呼吸 home mechanical ventilation (HMV) を導入することが多い。導入の目的は症状の軽減, QOL の改善, 生命予後の改善の3点にある。投与酸素濃度は急性呼吸不全の際には安静時(臥床時)のみの動脈血酸素分圧で設定することが大半であるが, 慢性呼

吸不全の際には特に労作時の評価も重要で, 労作時と安静時では投与酸素流量が異なることも多い。呼吸性アシドーシスが進行した場合には急性呼吸不全と同じく NPPV もしくは人工呼吸管理による換気補助が必要となる。

文 献

- 1) 厚生省特定疾患「呼吸不全」調査研究班：呼吸不全—診断と治療のためのガイドライン，メディカルレビュー社，1996
- 2) West, J.B. : Pulmonary Physiology and Pathophysiology, Lippincott Williams & Wilkins, 2000
- 3) 横田浩史：人工呼吸の適応。呼吸 27 (7) : 707-712, 2008
- 4) 芝崎 太：呼吸不全：内科診断検査アクセス，井上哲文ほか編，日本医事新報社，東京，p.146-147, 1989

呼吸器 common disease の診療

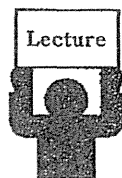
肺癌のすべて

監修●工藤翔二(日本医科大学教授)
編集●江口研二(東海大学教授)・横井香平(名古屋大学助教授)・弦間昭彦(日本医科大学助教授)

◆肺癌の診療の進め方を、内科医・外科医双方の協議によってまとめた、現時点での最もスタンダードな診療指針。

●B5判・420頁・2色刷／定価15,750円(本体15,000円+税5%) ISBN978-4-8306-1725-6

① 文光堂 <http://www.bunkodo.co.jp> (〒113-0033 東京都文京区本郷7-2-7 tel.03-3813-5478/fax.03-3813-7241)



解説

喫煙とやせ*

吉川 雅則** 木村 弘**

Key Words : cigarette smoking, body weight loss, orexigenic peptide, systemic inflammation

はじめに

喫煙による体重減少効果はよく知られており、また禁煙により体重が増加することも明確にされている。米国で行われた19~74歳の男女12,103名を対象として行われた大規模な疫学的調査では、年齢、性別をマッチさせても喫煙者では非喫煙者よりもやせていることが報告されている¹⁾。さらに喫煙者では体重増加が抑制されることや、やせは喫煙量よりも喫煙期間と関連していることも報告されている。また、双生児における検討では、同様の遺伝的背景を有するにもかかわらず、非喫煙群では喫煙群よりも体重増加が認められ、肥満のリスクが高まることが示唆されている²⁾。

喫煙が体重減少をもたらす詳細なメカニズムは明確にはされていないが、摂食量の減少と代謝亢進が主たる要因と考えられている。本稿では、これらの観点から摂食調節因子の動態も含めて喫煙と体重減少の関連について述べる。

喫煙による摂食抑制

喫煙曝露動物実験モデルを用いて、急性の喫煙曝露が摂食量を減少させ、体重減少をもたらすことが示されている。Chenら³⁾はBalb/Cマウスに4日間の喫煙曝露を行い、非曝露群と摂食量と体重の変化を比較検討している(図1)。その結果、喫煙曝露群の摂食量は曝露開始2日

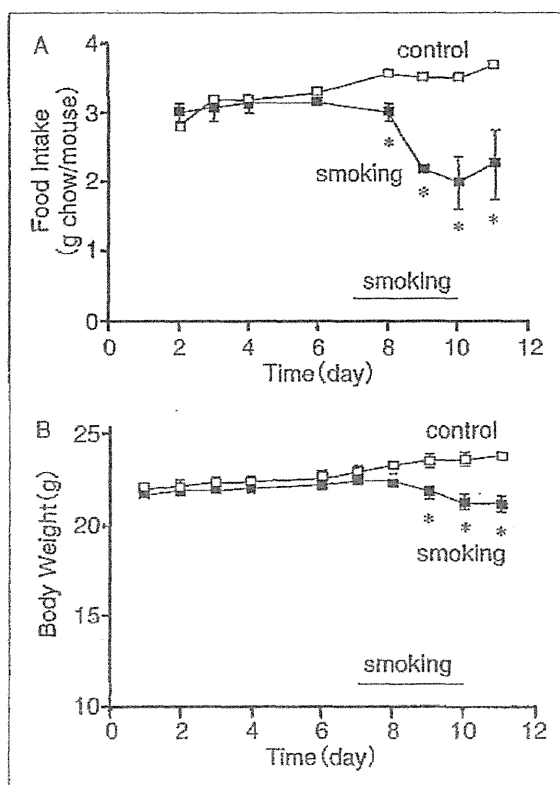


図1 喫煙曝露実験による摂食量と体重減少の変化

* $P < 0.05$ (文献³⁾より引用改変)

目には、非曝露群の60%程度に減少し、4日間の総計では34%摂食量が減少すると報告している。同時に、体重増加も抑制され、喫煙曝露群では曝露期間終了後には10%の体重減少を認めている。喫煙曝露群と摂食量をマッチさせたpairedコントロール群を設定した検討では、pair-

* Cigarette smoking and weight loss.

** Masanori YOSHIKAWA, M.D., Ph.D. & Hiroshi KIMURA, M.D., Ph.D.: 奈良県立医科大学内科学第二講座(〒634-8522 橿原市四条町840) ; Second Department of Internal Medicine, Nara Medical University, Kashihara 634-8522, JAPAN

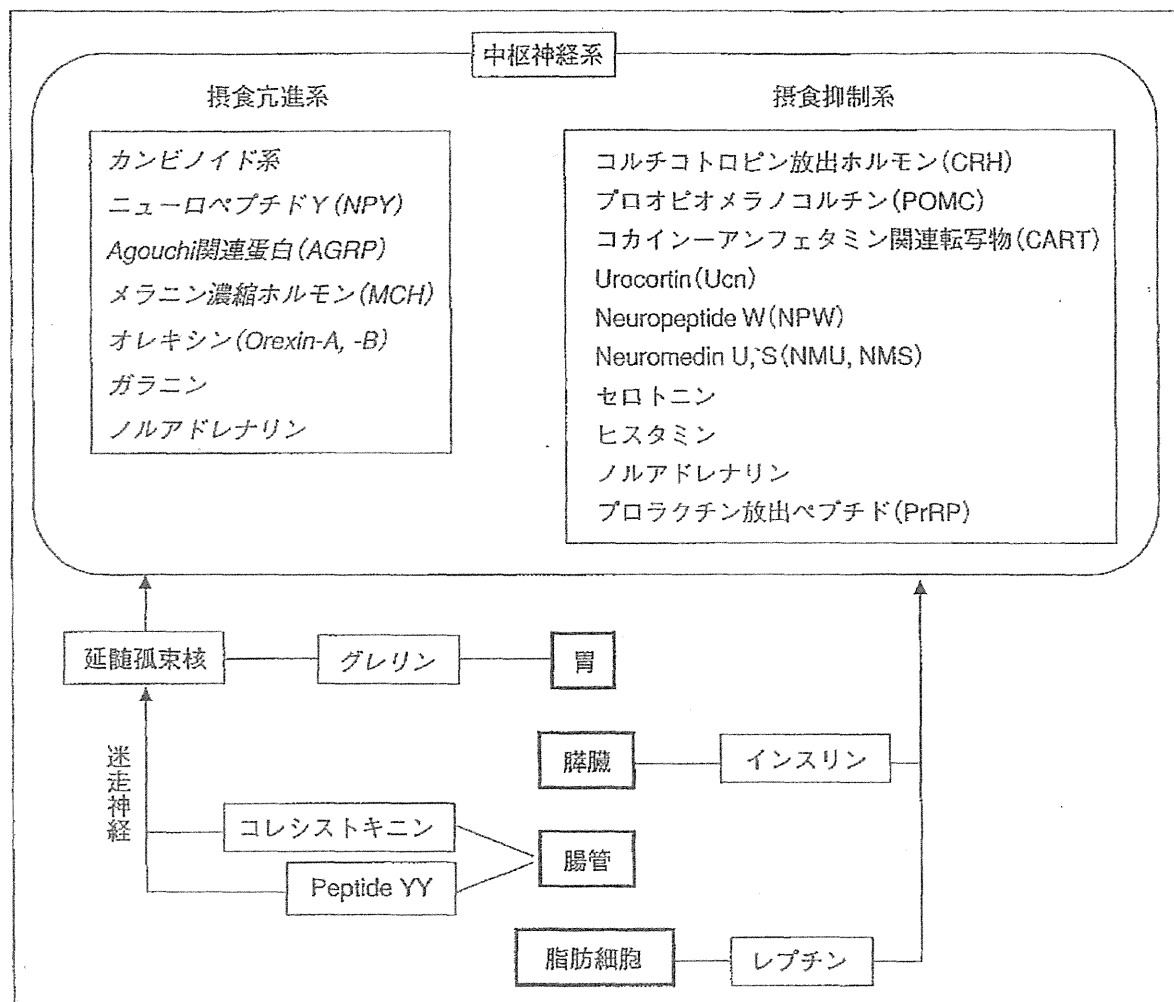


図2 中枢および末梢での摂食調節因子
イタリック：摂食亢進系(文献⁹⁾より引用改変)

fed群において喫煙曝露群と同等の体重減少が認められたことから、喫煙曝露による摂食量の減少が体重減少の原因となることが明らかにされた⁴⁾。

喫煙と摂食調節因子

1. 摂食調節機構と摂食調節因子

摂食行動を司る神経回路網は、視床下部が中心となっている。視床下部外側野は摂食中枢、腹内側核は満腹中枢と考えられ、室傍核や弓状核および延髄孤束核も摂食調節にかかわっている。ヒトでは五感、嗜好、情動などの情報を統合する大脳皮質連合野などの上位中枢も摂食に大きな影響を及ぼす⁹⁾。摂食調節機構は、種々の神経ペプチド、神経伝達物質、ホルモン、サイ

トカインなどで調節されていることが明らかにされており、摂食促進因子と摂食抑制因子に大別される。末梢組織では、脂肪細胞、胃と腸、膵臓などが多くの摂食調節因子を産生し、迷走神経や血流を介して中枢神経に情報を送っている(図2)。

レプチンは脂肪細胞で産生・分泌されるディポサイトカインであり、視床下部領域を中心に存在するレプチンレセプターを介してエネルギー摂取と消費の両系を制御することによってエネルギー代謝調節を行っている。レプチンレセプターは視床下部の腹内側核、室傍核、弓状核、背内側核、外側野などに存在する。これらの中枢核で産生され、レプチンによって調節を受ける神経ペプチド群のうち、摂食促進因子として