

特集/COPDの上手な診療

COPD と 全 身 併 存 症

山本 佳史 吉川 雅則 木村 弘

はじめに

Chronic obstructive pulmonary disease (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。近年、COPDでは肺以外にも全身性の影響が種々もたらされ種々の併存症を誘発することが明らかになり、COPDは全身性疾患として捉えられるようになった。Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)¹⁾では、重症COPDでは全身的な影響を生じ、生存率や併存症の合併に大きく影響を及ぼすとしている。日本呼吸器学会による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²⁾でも、病態生理の項目で併存症をとりあげ、併存症の症状が患者の重症度や生活の質に影響することから、併存症も含めた包括的な重症度の評価を行う必要があるとしている。

全身の併存疾患

COPDのsystemic effects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、緑内障、貧血などが知られている³⁾。

1. 全身性炎症

COPDと全身炎症との関連を検討した14編の論文のメタアナリシスした報告によると、C反応性蛋白(C-reactive protein:CRP)、フィブリノーゲン、末梢血リンパ球数、血清tumor necrosis factor- α (TNF- α)が高値であることが示されている⁴⁾。全身性炎症を基盤とした複数の併存症がみられるという観点から、COPDを慢性全身性炎症症候群(chronic systemic in-

flammatory syndrome)と呼ぶことも提唱されている。全身性炎症は栄養障害、骨粗鬆症、骨格筋機能障害、心血管疾患のリスクと関連している(図1)。したがってCOPDを全身性疾患として捉え、全身性炎症の制御を目的とした治療の確立が必要となる。しかし、全身性炎症の原因は、肺局所の炎症のみでは説明できず、その機序は不明である。吸入ステロイド薬や副腎皮質ステロイドによる血清CRPの低下やTNF- α の抑制を目的としたインフリキシマブ投与などが報告されているが、確立された対策はなく、今後の検討課題である。

2. 骨粗鬆症

骨粗鬆症は骨量の減少と骨組織の微細構造の破綻により骨の脆弱性や骨折の危険性が高まる病態である。脊椎の圧迫骨折や腰痛などをきたしADLやQOLを著しく低下させる原因となる。COPD患者では骨密度(bone mineral density:BMD)の低下頻度は35%程度と高率であることが最近のメタ解析で報告されている⁵⁾。

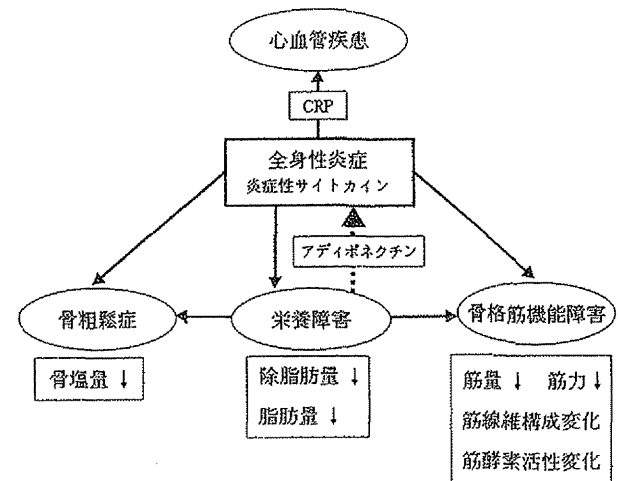


図1 COPDの全身炎症と併存症

COPD 患者では喫煙、低酸素血症、低栄養、骨格筋量の減少、ビタミンDやカルシウム不足、ステロイドの全身投与などが骨粗鬆症合併の要因となりうる⁸⁾。TNF- α 、interleukin-1 (IL-1)、interleukin-6 (IL-6) などの炎症性サイトカインは骨におけるコラーゲン産生を抑制し、骨吸収を促進することが知られており、COPDの全身性炎症が骨粗鬆症を誘導する可能性も考えられる。

これまでの検討では気流閉塞の重症度が骨粗鬆症のリスクであるか否かは明らかではないが、われわれの検討では、%標準体重(%ideal body weight : %IBW)が80%未満の中等度以上の体重減少患者では有意な骨塩量(bone mineral content : BMC)の低下を認めている。また、胸部CT画像における肺気腫の程度が椎体骨密度の規定因子となることが報告されている。活動性の低下も重大な骨粗鬆症の危険因子となる。運動能の低下が骨塩量の低下と強く関連しており、呼吸リハビリテーションにおける運動療法が骨量の維持や増加に有効と考えられる。また、栄養障害も骨塩量の低下と密接に関連している。活性型ビタミンD製剤やビタミンK製剤、ビスフォスフォネート製剤などによる薬物治療も含めた包括的アプローチが必要となるが、COPD患者においてどの薬剤が適切であるかは明確ではない。

3. 骨格筋機能障害

COPDでは骨格筋の減少や質的变化に基づく骨格筋機能障害が認められる。下肢筋力の低下や下肢筋量の減少は運動耐容能の規定因子として重要である。TNF- α の上昇が、nuclear factor kappa-B (NF- κ B)の活性化を介して、筋細胞の蛋白合成阻害、アポトーシスの促進を生じ、筋肉量減少に導く機序が想定されている。特に体重減少患者では、骨格筋におけるIKK-Bの発現低下と誘導型一酸化窒素合成酵素(iNOS)の発現が亢進しており、筋肉量の減少がさらに促進されるといわれている⁹⁾。その他、血中IL-6やCRPの上昇が筋力低下や運動能の低下と関連することや、IL-8が大腿筋力と負の相関を示すことも報告されている。これらの成績から、COPDにおける全身性炎症は骨格筋機能障害の原因となり運動能の低下に関与することが示唆される。

4. 心・血管疾患

COPDは虚血性心疾患の独立した危険因子の1つとしてあげられている。また、不整脈の合併も多く、%FEV₁の低下は心房細動の発症を増加させるとの報告もある。脳血管障害の発症リスクと%FEV₁の低下との関連も報告されている。また、頸動脈の内膜中膜肥厚(IMT)の評価から、COPD患者では気流閉塞が喫煙とは独立した動脈硬化の危険因子であることが示されている⁷⁾。

CRPの血中濃度の上昇が心血管疾患の合併や死亡と関連することから、全身性炎症がその原因として重視されている。抗炎症薬としてのスタチンの内服やブデソニド吸入が心血管イベントの抑制に有用であったとする報告が認められる。欧米のCOPD患者では心血管疾患による死亡が多く、死亡原因の20~30%を占めている⁸⁾。一方、わが国では呼吸不全死が65~70%を占めている。わが国で心血管疾患による死亡が少ない要因として、気腫型COPDが多く、しかも肺過膨張と関連して抗動脈硬化作用や抗炎症作用をもつアディポネクチンの血中濃度が上昇していることが推測されている⁹⁾。

5. 消化器疾患

COPD患者では消化性潰瘍の合併頻度が20~40%と高率であり、その理由として低酸素血症、高炭酸ガス血症、喫煙、低栄養、治療薬剤(メチルキサンチン、 β_2 刺激薬、ステロイド薬)などの関与が想定されている。肺過膨張による横隔膜の平低化や胸郭拡大、横隔膜筋量の減少などにより下部食道括約筋の機能が低下するため、胃食道逆流症(gastroesophageal reflux disease : GERD)を合併することがある。GERD合併患者では増悪の頻度が高率であることが報告されている。

6. 抑 う つ

COPD患者では高率に不安や抑うつなどの精神症状を合併する¹⁰⁾。その原因として疾患の進行に伴う機能的障害や呼吸困難による日常生活の制限、さらに社会的な孤立感や疎外感などが挙げられている。不安と抑うつは患者の訴えの増加につながりQOLを低下させるとともに、過剰な医療機関受診や薬剤使用とも関連する。また、急性増悪や死亡率との関連も報告されている。

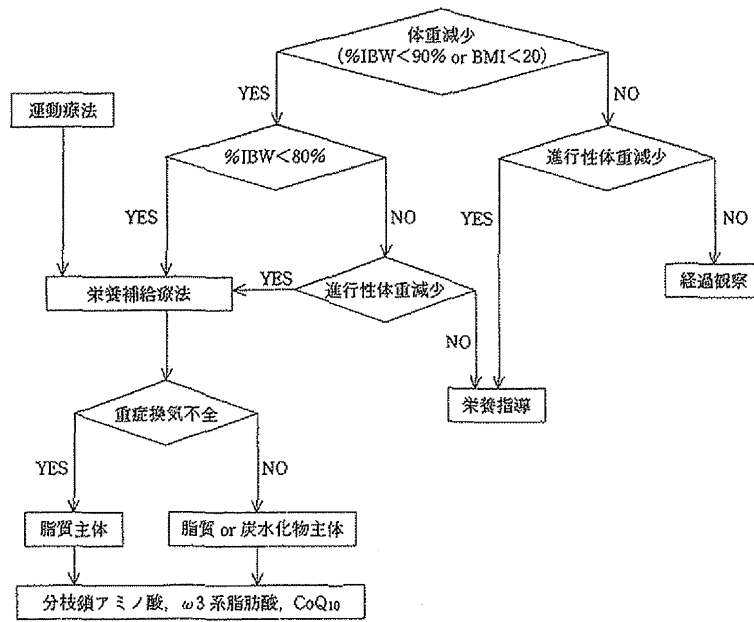


図 2 栄養治療の適応に関するアルゴリズム (文献¹²⁾より引用)

7. 栄養障害

栄養障害は重要な併存症であり、予後や病態とも密接に関連する。多数の疫学的研究結果に基づき、体重減少は呼吸機能障害とは独立した予後因子となることが GOLD¹⁾ においても明記されている。また、栄養障害は骨格筋機能障害や骨粗鬆症などのその他の併存症とも密接に関連している。

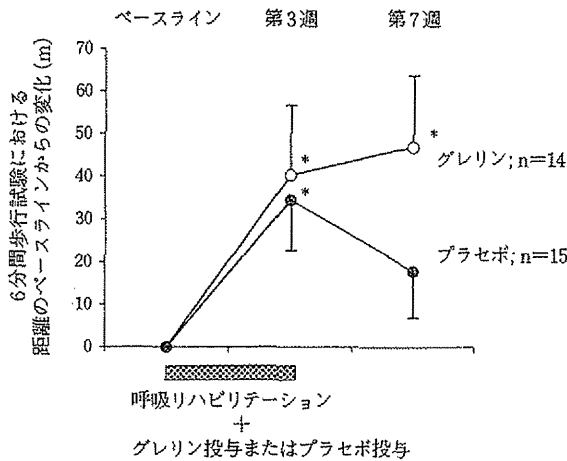
通常、安定期の COPD 患者では軽度の体重減少では脂肪量 (fat mass: FM) の減少が主体であり、中等度以上の体重減少患者では筋蛋白質量の指標となる除脂肪体重 (fat-free mass: FFM) の減少も加わるマラスムス型の蛋白・エネルギー栄養障害を呈する。

病態や重症度によるが、エネルギー消費量の増加、エネルギー摂取量の低下には、気流制限、炎症性サイトカイン、喫煙、薬剤、消化管機能低下、呼吸困難感、社会的・精神的要因など種々の因子が複合的に関与している。気流制限や肺過膨張による mechanical disadvantage は呼吸筋のエネルギー消費の増大をもたらし、安静時エネルギー消費量 (resting energy expenditure: REE) は予測値の 120~140% に増大している。また、COPD の基本病態である全身性炎症による TNF- α や soluble TNF- α receptor などの炎症性サイトカインの関与およびレプチンやグレリン¹¹⁾ などの内分泌ホルモンの摂食調

節因子としての関与も指摘されている。

%IBW<90% の場合、一般的に栄養障害の存在が示唆される。重症例や栄養障害が高度な例では栄養治療の効果が得られにくくなるため、早期の介入が望ましい。%IBW が 90% 未満の体重減少患者で、食事摂取量を増やすことが困難な場合や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、中等度以上の体重減少患者 (%IBW<80%) では FFM が減少していることから、栄養補給療法を積極的に導入する (図 2)¹²⁾。ただし、栄養補給療法の無作為対照試験のメタアナリシスでは、栄養補給療法は十分な効果なしと評価された¹³⁾。しかし、解析対象となった症例数は必ずしも十分ではなく、栄養補給療法も統一されたものではないため、今後さらに検討されるべきであると考えられる。

最近、われわれは体重減少を認める COPD 患者に対するグレリンの反復投与と呼吸リハビリテーションの併用効果を報告した¹⁴⁾。グレリンは成長ホルモンの分泌促進を介する蛋白同化作用に加え、摂食亢進作用、抗炎症作用や交感神経抑制作用など多彩な生理活性を有している。グレリンとプラセボを用いた多施設二重盲検比較試験の結果では、グレリン投与は、投与後第 3 週で得られた 6 分間歩行距離の延長効果を第 7 週まで持続させ、第 7 週で QOL および呼吸



グレリン投与は、投与後第3週で得られた6分間歩行距離の延長効果を第7週まで持続させた。
(文献¹⁴⁾より引用)

図3 呼吸リハビリ併用によるグレリンまたはプラセボ投与の6分間歩行距離に及ぼす影響

筋力を改善させた。これよりグレリンの運動能やHRQOLに対する有効性が示唆された¹⁴⁾。

おわりに

COPDにおける併存症は病態や重症度に多大な影響を及ぼすことが欧米の報告を中心に明らかにされつつあり、日本呼吸器学会のガイドラインでも病態生理に含まれる項目として取り上げられている。しかし、わが国におけるCOPDの併存症に関する実態は明確になっていない。また、骨粗鬆症や栄養障害に対する治療や基盤病態である全身炎症の対策には確立したものはなく、今後の検討課題である。

文献

1) Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease, NHLBI/WHO Workshop Report. Bethesda, National

Heart, Lung and Blood Institute. April, 2001 (Update 2006). GOLD website (www.goldcopd.com), 2006.

2) 日本呼吸器学会 COPD ガイドライン第3版作成委員会: 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.

3) Soriano, J. B., Visick, G. T., Muellerova, H. et al.: Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. *Chest*, 128: 2099-2107, 2005.

4) Gan, W. Q., Man, S. F. P., Senthilselvan, A. et al.: Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systemic review and a meta-analysis. *Thorax*, 59: 574-580, 2004.

5) Graat-Verboom, L. et al.: Current status of research on osteoporosis in COPD: a systematic review. *Eur Respir J*, 34: 209-218, 2009.

6) Agusti, A. et al.: NF- κ B activation and iNOS upregulation in skeletal muscle of patients with COPD and low body weight. *Thorax*, 59: 483-487, 2004.

7) Iwamoto, H. et al.: Airflow limitation in smokers is associated with subclinical atherosclerosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 179: 35-40, 2009.

8) Mannino, D. R., Doherty, D. E., Buist, A. S.: Global initiative on obstructive lung disease (GOLD) classification of lung disease and mortality: finding from Atherosclerosis Risk in Communities (AIRC) study. *Respir Med*, 100: 115-122, 2006.

9) Tomoda, K., Yoshikawa, M., Itoh, T. et al.: Elevated circulating plasma adiponectin in underweight patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*, 132: 135-140, 2007.

10) Kunik, M. E., Roundy, K., Veazey, C. et al.: Surprisingly high prevalence of anxiety and depression in chronic breathing disorders. *Chest*, 127: 1205-1211, 2005.

11) Itoh, T., Nagaya, N., Yoshikawa, M. et al.: Elevated plasma ghrelin levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 170: 879-882, 2004.

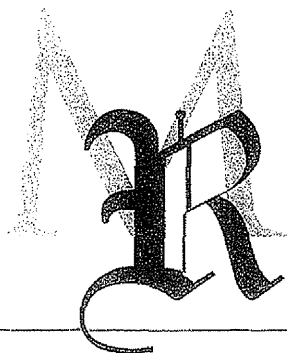
12) 吉川雅則, 木村弘: 呼吸器疾患における栄養管理の実際. *呼と循*, 55: 997-1005, 2007.

13) Ferreira, I. M., Brooks, D., Lacasse, Y. et al.: Nutritional supplementation for stable chronic obstructive pulmonary disease (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.

14) Miki, K., Maekura, R., Nagaya, N. et al.: Ghrelin treatment of cachectic patients with chronic obstructive pulmonary disease: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *PLoS One*. 2012; 7(5): e35708. Epub 2012 May 1.

特集/COPDの病診連携と在宅管理

在宅での栄養管理

福岡篤彦^{*1} 吉川雅則^{*2} 木村 弘^{*3}

Abstract COPD患者に栄養障害は高頻度に認められ、COPD患者のQOL低下の重要な要因になる。栄養障害の原因は呼吸仕事量の増大や全身性炎症による安静時消費エネルギーの増大などによると考えられている。特に運動療法実施時はさらにエネルギー消費量が増大すると考えられ、栄養補給療法を併用せずに運動をした場合は痩せが進行する可能性があり、運動療法の効果を低下させると考えられる。栄養補給は経口摂取を基本として、食事に上乘せして補給する。必要栄養量のアセスメントは重要であるが、特殊な機器が使用できない在宅医療では、Harris-Benedictの式から栄養補給量を算出して投与し、2~3か月後に再評価することが推奨される。最近呼吸商を考慮して換気系負荷を軽減した栄養剤や、筋肉の異化を防ぐBCAA、抗炎症効果を示すn-3系脂肪酸やコエンザイムQ₁₀、アルギニン、グルタミンなど様々な成分を調整した栄養補助食品が使用可能となってきている。

Key words : COPDの併存症(comorbidities of COPD)、栄養障害(malnutrition)、栄養アセスメント(nutritional assessment)、栄養補給療法(nutritional supplementation)

はじめに

慢性閉塞性肺疾患(chronic obstructive pulmonary disease : COPD)の栄養障害は併存症として位置づけられており、呼吸機能や運動能とともにCOPDの予後決定因子として重要である。本稿ではCOPDの栄養障害の病態生理を概説したうえで、可能な限り具体的に在宅での栄養管理について解説する。

COPDにおける栄養障害の病態生理

1. 栄養障害の頻度

COPD患者に高率に栄養障害が併存することは周知のことであり、国際的なガイドラインであ

るGlobal Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD)においても、気流閉塞の重症度とは独立した予後因子として重視されている¹⁾。我が国のCOPDにおける栄養障害の頻度については、1994年度の呼吸不全研究班(旧厚生省)の全国調査ではCOPD患者の約70%で、%標準体重(% ideal body weight : % IBW)90%未満の体重減少が認められ、さらに約40%に中等度以上の体重減少(% IBW < 80%)が認められた。しかし、2008年に同研究班において行われた調査ではCOPD患者全体ではBMIが20 kg/m²未満の体重減少は約30%であり、前回調査より低率であった。その要因としては、体重減少が気流閉塞の重症度と相関があり、今回の調査対象に、軽症者が多く含まれていたことによると推定されている。

GOLDでは併存症のひとつとして骨粗鬆症が挙げられており、骨粗鬆症に基づく腰背部痛や骨折によってADLの低下に結びつく。骨粗鬆症はbody mass index (BMI)の低下および除脂肪量(fat-free mass : FFM)の減少と関連する¹⁾。また、

*1 Atsuhiko FUKUOKA, 〒639-3114 奈良県吉野郡吉野町丹治130-1 吉野町国民健康保険吉野病院内科、部長

*2 Masanori YOSHIKAWA, 奈良県立医科大学内科学第二講座(呼吸器・血液内科)、准教授

*3 Hiroshi KIMURA, 同、教授

COPD 患者は高齢者が多く、栄養障害の問題としてサルコペニア(sarcopenia)も注目されている。一般にサルコペニアは筋肉減少症や筋肉量減少症さらに筋肉減弱症とも日本語訳されており、加齢に伴う筋肉量や筋力の低下を意味する²⁾。サルコペニアは筋力低下による姿勢制御の不安定性から、転倒による骨折などを通して QOL 低下の主要な要因と考えられており、COPD においてもその病態的な影響は大きく、筋肉量減少の対策としてのリハビリテーション(以下、リハ)と栄養管理は重要である。

2. 栄養障害の病態生理

1) 栄養障害の原因

COPD における栄養障害の発症には多くの因子が複雑に関与していると考えられている。主として代謝亢進に起因するエネルギーインバランスや全身性炎症、内分泌動態の関与が指摘されている。

a) エネルギーインバランス：安定期においても安静時エネルギー消費量(resting energy expenditure: REE)は健常人に比べ有意に増大しており代謝亢進が認められる。そのため消費量に見合うエネルギー摂取がない場合、負のエネルギーインバランスとなり栄養障害が進行する³⁾。

b) 全身性炎症：COPD では全身性炎症が存在し、腫瘍壊死因子 α (tumor necrosis factor- α : TNF- α) やインターロイキン 6(interleukin-6: IL-6) などの炎症性メディエーターの血中濃度の上昇が認められている⁴⁾。TNF- α や IL-6 の上昇は脂肪量(fat mass: FM)や FFM の減少と関連し、骨塩量(bone mineral content: BMC)減少の一因とも考えられている。また TNF- α や IL-6 などの炎症性メディエーターは摂食抑制因子としても機能しており、全身性炎症は栄養補給療法の阻害因子として働く可能性がある。

c) 内分泌ホルモンの変化：内分泌ホルモンの分泌動態の変化は異化因子、同化因子のバランスとして栄養障害に関与している。TNF- α 、IL-6 やノルアドレナリンは異化因子として生体内で働くが、COPD 患者では血中濃度の上昇が認められ

ている。これらの異化因子は同化因子である成長ホルモンやインスリン様成長因子-1、デハイドロエピアンドロステロンなどよりも優位になっている⁵⁾。また、摂食調節の観点から考えると、摂食行動を司る神経回路網の中心は視床下部であり、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。COPD 患者ではグレリン(ghrelin)やニューロペプチド Y (neuropeptide-Y)、オレキシン A について検討されている。

2) 除脂肪量の変化と病態

FFM は筋蛋白量の指標であり、筋力低下と密接に関連する。COPD 患者では FFM は閉塞性換気障害(FEV₁)や肺過膨張(RV/TLC)などの肺機能指標や呼吸筋力と相関する³⁾。

3) 脂肪量の変化と病態

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、動脈硬化などにかかわる多彩な生理活性物質を産生・分泌しており、これらはアディポサイトカインと総称されている。レプチンやアディポネクチンが注目されている。

4) 骨塩量の変化と病態

骨粗鬆症は腰背部痛などを通して日常生活動作の障害や長期臥床の原因となり、COPD 患者の QOL を低下させる。椎体の骨折は脊椎の変形によって肺機能に直接的な悪影響を及ぼす。GOLD においても骨粗鬆症は COPD の重要な併存症として位置づけられている。骨粗鬆症のリスクは気流閉塞の重症度と関連し、中等度以上の体重減少 COPD 患者では有意な BMC の減少を認めた³⁾。また、活動性の低下も重大な骨粗鬆症の危険因子で、肺機能障害よりも運動能の低下がより強く BMC の低下に関与している。

5) 栄養障害と予後

GOLD では BMI の低下は死亡率に対する独立した危険因子であることがエビデンス A であると明記されている。Celli らによって提唱された BODE index は BMI(B)、閉塞性換気障害(O)、

表 1. 日本呼吸器学会ガイドラインによる推奨される栄養評価項目

必須の評価項目 体重(% IBW, BMI), 食習慣, 食事摂取時の臨床症状の有無
行うことが望ましい評価項目 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
可能であれば行う評価項目 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

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

% IBW: %標準体重, BMI: 体格指数, LBM: 除脂肪体重, 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 \geq 80: 軽度体重低下
 80% > % IBW \geq 70: 中等度体重低下
 70% > % IBW : 高度体重低下

注2) BMI 判定

30 > BMI \geq 25 : 体重過多
 25 > BMI \geq 18.5 : 標準体重
 18.5 > BMI : 低体重

呼吸困難(D)および運動能(E)をスコア化して多面的に COPD の重症度を評価する指標であり、一秒量の予測値比よりも優れた予後予測因子となることが明らかにされた⁶。また、近年では体重や BMI よりも有用な予後予測因子としての FFM が注目されている。様々交絡因子を調整しても FFMI (fat-free mass index) が有用な予後規定因子であることが報告⁷され、Copenhagen City Heart Study では正常 BMI 群でも FFMI 低下群では予後不良になることが示されている⁸。

栄養障害の治療法

1. 栄養治療のための栄養アセスメント

在宅での栄養管理においては、詳細な栄養アセスメントが困難な状況下での評価が必要である。日本呼吸器学会 COPD ガイドライン第3版⁹で推奨されている栄養評価項目を表1に示す。在宅診療では必須の評価項目を検討することになる。すなわち計測すべきは身長と体重である。しかし、ほとんど寝たきりになっている場合は体重すら測定が困難な場合がある。高齢者用に開発された mini nutritional assessment short form (MNA[®]-SF) ではふくらはぎの周囲長で評価することになっている¹⁰。それ以外には現在の食事状況と食事摂取時の臨床症状の有無を評価する。食欲の低下が著しい場合は食物の形態や温度を変化させることにより口当たりがよく、嗜好に合うように工夫する必要がある。

可能であれば、%上腕囲(% AC)や%上腕三頭筋部皮下脂肪厚(% TSF)を測定して、%上腕筋囲($AMC=AC-\pi \times TSF$)を計算する。それにより栄養治療の経過を評価することが可能になる。また、体重だけの評価ではなく、局所からの推定ではあるが FFM の評価ができる。最近では体成分を生体インピーダンス法(bioelectrical impedance analysis: BIA)で測定できる家庭用体重計も使用可能である。

血液検査は在宅でも可能であろう。血清アルブミンは体蛋白質量の指標として汎用されているが、呼吸器疾患の栄養障害に関しては感度が低い。プレアルブミンやレチノール結合蛋白などは代謝が早く、RTP (rapid turnover protein) と呼ばれており、栄養治療の評価法としては感度が高く有用である。

以上のように評価して、栄養障害が認められる場合は栄養治療の適応となる。BMI < 20 kg/m² の体重減少患者で食事摂取量を増やせない患者や通常の食事で進行性体重減少が認められれば経腸栄養剤による経口栄養療法を考慮すべきである。増大している消費エネルギーの補充が最も重要であり、在宅でも積極的にリハが行われ、比較的十分な運動がなされる場合はさらに負のエネルギーバランスになることに注意する。

2. 栄養治療の基本

基本的なアルゴリズムを図1に示す。図1-aは通常の COPD 患者に対するアルゴリズムであり、

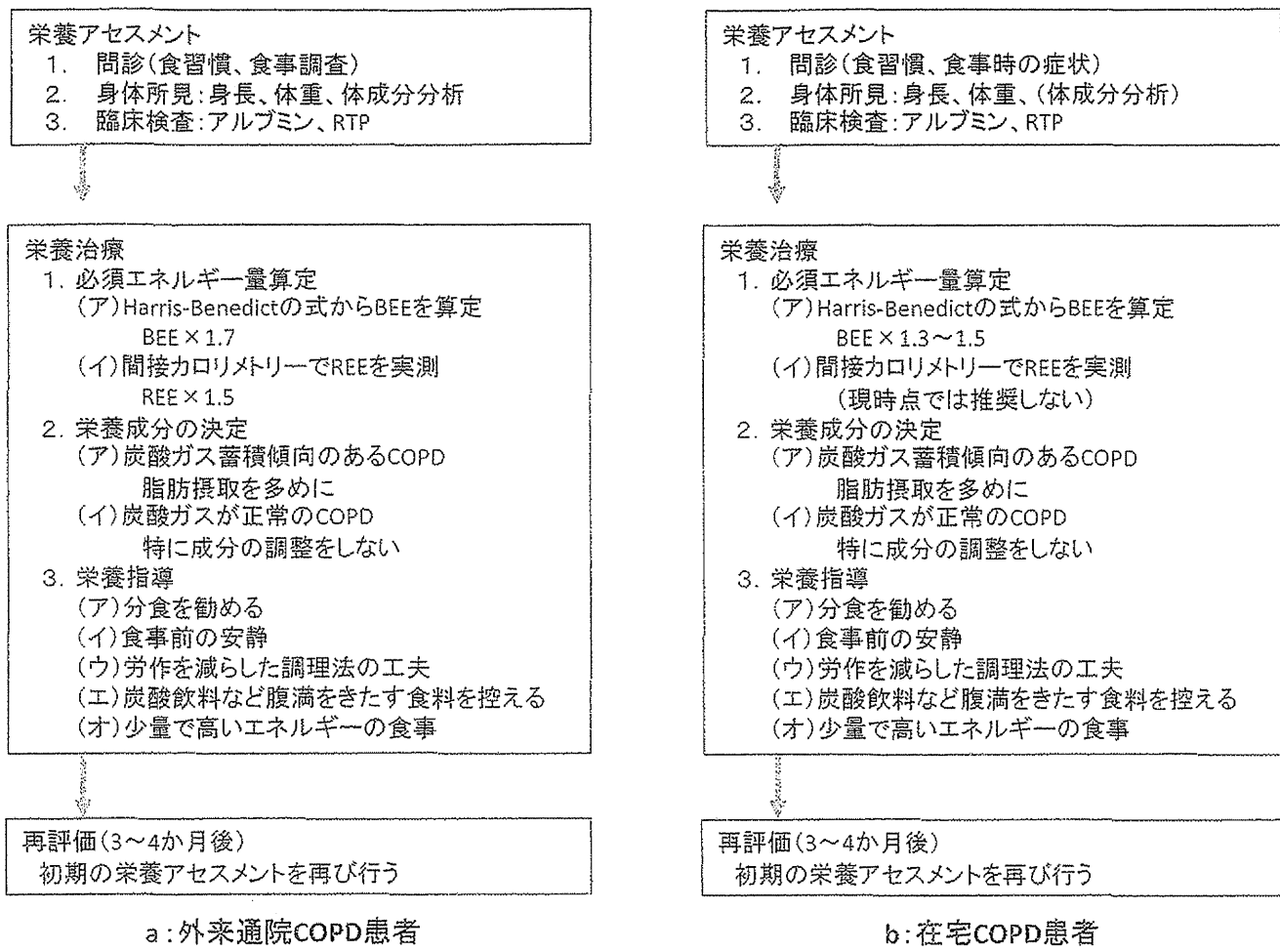


図 1. COPD に対する栄養治療の流れ

(福岡篤彦ほか:臨床栄養治療の実践 病態別編, p.270. 金原出版, 2008 より引用改変)

表 2. Harris-Benedict の式

男性 BEE	$66.47 + 13.75W + 5.00H - 6.76A$
女性 BEE	$655.1 + 9.56W + 1.85H - 4.68A$

注) BEE:基礎エネルギー消費量, W:体重(kg),
H:身長(m), A:年齢(yr)

医療機関受診を基本としている。図 1-b は在宅患者を想定している。栄養アセスメントの後、必要エネルギー量の決定には Harris-Benedict の式(H-B 式)を用いる(表 2)。間接熱量計は呼気ガスを分析し、二酸化炭素産生量と酸素消費量から REE を推定する機器である。最近ではハンディタイプの機器もあり在宅でも使用可能であるが、ハンディタイプの間接熱量計は呼吸商(respiratory quotient: RQ)がすでに設定されているものが多い。COPD を代表とする呼吸器疾患患者では、RQ はやや上昇する傾向があり、通常の 0.75~0.8 程度の設定では誤差を生じることがあるため注意を要する。通常は H-B 式で計算された基礎

エネルギー消費量(basal energy expenditure: BEE)に 1.7 を乗じて 1 日のエネルギー消費量を推定するが、在宅患者では日常生活動作がかなり低下していることが推定される。その場合に過剰なエネルギー量や炭水化物を摂取すると、二酸化炭素蓄積をきたす可能性がある。そのため 1.3~1.5 を乗じて算出すべきであるが、初期には 1.3 程度から開始し、2~3 か月後に再評価して栄養摂取量を変更するほうが望ましい。

3. 食事指導

高蛋白・高カロリー食を基本として食事指導を行う。肺過膨張に伴って、横隔膜低位があり、少量の食事でも腹部膨満感を訴える患者が多い。その場合は分食をすすめ、1 回あたりの食事量を少なくする。食事前に安静時間を取り、患者自身が食事を作る場合は作業の少ない調理法を紹介する。また、炭酸飲料など消化管内でガスを生じる飲食物は避けるよう指導する。塩分は 7~8 g/日に制

表 3-a. 代表的栄養剤(医薬品)

商品名	エレンタール	ヘバン ED	エンシュア・リキッド	エンシュア・リキッド H	ラコール	ツインライン
形態	成分栄養	成分栄養	半消化態	半消化態	半消化態	消化態
エネルギー量 (kcal/ml)	1.0 調整	1.0 調整	1.0	1.5	1.0	1.0
蛋白質 (g/100 ml)	4.4	3.6	3.5	3.5	4.4	4.1
脂質 (g/100 ml)	0.17	0.9	3.52	3.52	2.23	2.78
糖質 (g/100 ml)	21.1	19.9	13.72	13.73	15.62	14.68
n-6/n-3	6.7	6.7	63.7	63.7	3.0	∞
NPC/N (kcal/g)	120	150	157	157	119	140
特徴	成分栄養剤で調整して飲む。フレーバが使用可	肝不全用成分栄養剤だが、BCAA 配合が多い	缶入り飲用可。炭水化物中心の栄養剤	エンシュアの濃厚タイプ	n-3 系の脂肪酸が強化されており、全身性炎症に効果があるとされる	蛋白質が比較的多く、アルギニンやグルタミン酸が比較的多い

表 3-b. 代表的栄養剤(食品)

商品名	ヘパス	ライフロン-Q10	ブルモケア	オキシバ	インパクト	サンエツト GP
形態	半消化態	半消化態	半消化態	半消化態	半消化態	半消化態
エネルギー量 (kcal/ml)	1.0	1.6	1.5	1.5	1.01	1.0
蛋白質 (g/100 ml)	4.0	4.0	4.17	4.17	5.54	5.5
脂質 (g/100 ml)	3.0	4.9	6.13	6.13	2.77	2.6
糖質 (g/100 ml)	15.5	9.5	7.04	7.04	13.27	13.7
n-6/n-3	1.6	2.5	5	5	0.8	2.1
NPC/N (kcal/g)	131	131	150	150	88	89
特徴	BCAA が強化された肝不全用栄養剤	コエンザイム Q10 が強化されたタイプ	二酸化炭素を産生しにくい脂質リッチにした栄養剤	ブルモケアの脂質を n-3 系にシフトした栄養剤	アルギニンリッチで酵母核酸 (RNA) を配合	グルタミンリッチの栄養剤

限する。筋蛋白量の保持には十分なエネルギーに加え十分な蛋白源の摂取が必要になる。プロテインスコアの高い食品に加え、分岐鎖アミノ酸 (BCAA) の含有率が高い食品(牛乳、鶏肉、牛乳、チーズなどの乳製品など)の摂取が勧められる。さらにカリウム、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の運動筋の収縮力保持に重要であり、十分な摂取を指導する。併存症としての骨粗鬆症も高頻度であり、カルシウムの摂取は重要である。食事のみでの摂取が困難であれば必要に応じてサプリメントによる補給を考慮してもよい。

4. 経腸栄養剤の成分と選択

1) 経腸栄養剤選択方法

a) 換気能からみた選択：COPD の進行により

Ⅱ型呼吸不全(高二酸化炭素血症)を呈している場合には RQ が低い栄養素を多く含む栄養剤が選択される。炭水化物の RQ が 1.0、蛋白質 0.8、脂質 0.7 であり、同じ量の蒸質からの二酸化炭素産生量は脂肪が最も少ない。したがって、脂質主体に調整された製剤は二酸化炭素産生が少なく換気系への負荷が小さいと考えられる。しかし、脂質含有量を増やすことは消化器系への負担を増やす可能性があるため、腹満や下痢などの症状をみながら選択する。また、Ⅰ型呼吸不全(二酸化炭素貯留を認めない呼吸不全)なら、取り立てて脂質を増やす必要はない。代表的な脂質優位型栄養補助食品にはブルモケア[®]やライフロン-Q10[®]、オキシバ[®]がある(表 3-b)。

b) 抗炎症作用からみた選択：n-3 系(ω-3 系)

の脂肪酸は炎症性サイトカインやエイコサノイドの産生を抑制する抗炎症作用を持っている。コエンザイム Q₁₀ (CoQ₁₀) は細胞内ミトコンドリアで ATP 産生に関与する補酵素であり、抗酸化作用を有している。n-3 系脂肪酸で運動能の改善¹¹⁾や、CoQ₁₀ 含有栄養剤での BMI、FFM の改善が報告されている。n-3 系の脂肪酸を強化したものにラコール[®]がある(表 3-a)。

c) アミノ酸組成からみた選択: BCAA は異化抑制や蛋白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ことが知られている。BCAA は運動時に骨格筋での利用が高まるため運動療法施行時の投与が有用である。呼吸リハと BCAA の含有率が高いへパス[®](表 3-b)との併用がリハ後の栄養状態の維持に有用であることが示されている¹²⁾。

さいごに

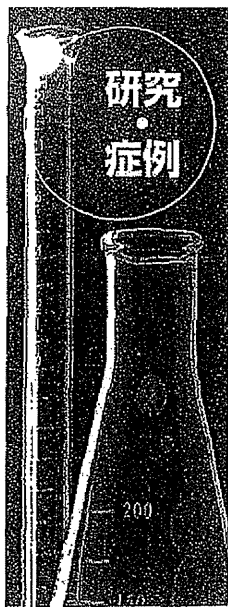
近年、様々な栄養補助食品/医薬品が使用可能となり、病態別効果が期待されている。しかし、使用上の問題点としては 2 点挙げられ、1 つは大規模にその効果を実証し得た栄養剤は皆無に等しく、小規模な報告のみであることと、もう 1 点は医薬品に関しては保険診療上の適応の問題がある。どちらも無視できない問題であるが、大規模研究で有効性にエビデンスが得られれば、保険適応にもなり 2 つの問題を解決することが可能となる。栄養サポートチーム(nutrition support team: NST)が市民権を得た今、栄養治療のエビデンスがさらに質の高いものになり、COPD 患者の QOL 向上に資することを期待したい。

文 献

1) Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Workshop

Report. Bethesda. National Heart, Lung and Blood Institute. April, 2001 (Updated 2011). GOLD website: <http://www.goldcopd.com>

- 2) 鈴木隆雄: サルコペニア予防の重要性. 島田裕之(編), サルコペニアの基礎と臨床. pp. 2-9. 真興交易(株)医書出版部. 2011.
- 3) 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. 23: 67-78. 2004.
- 4) Gan WQ, et al: Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax*. 59: 483-487. 2004.
- 5) 吉川雅則ほか: COPD の病態と栄養をめぐる新発見. 呼吸. 26: 421-429. 2007.
- 6) Celli BR, et al: The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 350: 1005-1012. 2004.
- 7) Slinde F, et al: Body composition by bioelectrical impedance predicts mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Respir Med*. 99: 1004-1009. 2005.
- 8) Vestbo J, et al: Body mass, fat-free body mass, and prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease from a random population sample. *Am J Respir Crit Care Med*. 173: 79-83. 2006.
- 9) 日本呼吸器学会 COPD ガイドライン第 3 版作成委員会(編著): C. 栄養管理. 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. pp. 96-100. メディカルレビュー社. 2009.
- 10) Kaiser MJ, et al: MNA-International Group. Validation of the Mini Nutritional Assessment short-form (MNA-SF): A practical tool for identification of nutritional status. *J Nutr Health Aging*. 13: 782-788. 2009.
- 11) Broekhuizen R, et al: Polyunsaturated fatty acids improve exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 60: 376-382. 2005.
- 12) Kubo H, et al: Effects of dietary supplements on the Fischer ratio before and after pulmonary rehabilitation. *Asia Pac J Clin Nur*. 15: 551-555. 2006.



Pseudo-scimitar syndrome の 1 例

福岡篤彦*1 坂口和宏*1 鶴山広樹*1 岩井一哲*1
山本夏子*1 甲斐吉郎*1 国松幹和*1 谷口道幸*2
菊谷勇仁*2 坂本裕嗣*2 友田恒一*3 吉川雅則*3
木村 弘*3

Summary

症例は 18 歳女性。生来健康であった。専門学校での健診で胸部 X 線写真で異常影を指摘され来院した。右肺門近傍から下肺にかけて異常血管影があった。胸部 CT 検査および SDCCT で、右肺を縦走する拡張した肺静脈を認め、還流先は左心房であった。以上から pseudo-scimitar syndrome と診断した。右肺低形成と正常還流の scimitar vein を持つ一群の先天奇形を pseudo-scimitar syndrome と称し、まれな先天奇形であり、一般に治療を必要としない。

Key words 偽三日月刀症候群, 三日月刀症候群, 三日月刀サイン, 先天奇形, 肺静脈走行異常 (偏側単一肺静脈奇形) / pseudo-scimitar syndrome, scimitar syndrome, scimitar sign, congenital anomaly, anomalous unilateral single pulmonary vein

はじめに

三日月刀症候群 (scimitar syndrome : SS) は、右肺低形成と右肺静脈の下大静脈への還流を特徴とする、まれな先天性部分肺静脈還流異常症の 1 つである。今回われわれは、健康若年女性に発症した還流異常を伴わない pseudo-scimitar syndrome の 1 例を経験したので報告する。

症 例

症例：18 歳女性で、主訴は健康診断時の胸部 X 線写真での異常陰影の指摘である。現病歴では、生来健康であったが、通学中の専門

学校で定期健診を受け、胸部 X 線写真を撮影したところ、右肺門部の異常陰影を指摘され、当院紹介受診となった。特に自覚症状はない。

既往歴：特記すべき異常を認めず。

喫煙歴・飲酒歴：ともにない。

家族歴：伯父に心室中隔欠損からアイゼンメンガー症候群 (Eisenmenger syndrome) を合併している患者がいる。

現症：身長 174 cm, 体重 55.7 kg。血圧 110/66 mmHg, 体温 36.5℃, 脈拍 54/min・整。眼瞼結膜貧血なし, 眼球結膜黄染なし。表在リンパ節を触知せず。胸部所見では呼吸音は右外側肺底区で若干の呼吸音低下あり。副雑音なし。心音は純, 雑音なし。腹部では平坦で軟, 腹鳴正常。四肢に変形なく, チアノーゼもなかった。

*1 吉野町国民健康保険吉野病院内科 (〒639-3114 奈良県吉野郡吉野町丹治 130-1), *2 放射線科

*3 奈良県立医科大学内科学第 2 講座

表 1 来院時検査所見

Peripheral blood		Biochemistry		LDL cho	85 mg/dl
WBC	5,340 / μ l	BUN	13.6 mg/dl	BUN	13.6 mg/dl
Seg	49.9%	UA	4.4 mg/dl	UA	4.4 mg/dl
Eos	9.6%	Cre	0.6 mg/dl	Cre	0.6 mg/dl
Bas	1.7%	Na	140 mEq/L	Na	140 mEq/L
Mon	7.8%	K	4.1 mEq/L	K	4.1 mEq/L
Lym	31.5%	Cl	104 mEq/L	Cl	104 mEq/L
RBC	4.18 $\times 10^4$ / μ l	TP	7.1 g/dl		
Hb	13.3 g/dl	Alb	4.2 g/dl		
Ht	39.2%	T-cho	17.1 mg/dl	Serology	
Plt	24.0 $\times 10^4$ / μ l	TIG	80 mg/dl	CRP	0.0 mg/dl

表 2 来院時呼吸機能検査

Arterial blood gas analysis		%VC	67%
PaO ₂	89 Torr	TIV	0.36 L
PaCO ₂	43.7 Torr	IRV	1.35 L
pH	7.390	ERV	0.92 L
Spirometry		IC	1.70 L
VC	2.64 L	FEV ₁	2.39 L
%VC	64%	%FEV ₁	76%
FVC	2.64 L	FEV ₁ /FVC	98.1%

血液検査所見(表1)：異常所見は好酸球分画が9.6%と、若干の上昇を認めるのみであった。動脈血ガス分析では、室内気吸入下安静臥床で、PaO₂ 89 Torr, PaCO₂ 43.7 Torr, pH 7.39 と正常範囲であった(表2)。

来院時胸部 X 線写真(図1)：縦隔陰影の右方変位と右肺門近傍から下肺にかけて異常な血管影を認めた。

心電図：洞性徐脈を認めるのみであった。

心臓超音波検査：明らかな異常を認めない。

呼吸機能検査(表2)：肺活量2.64lと若干の低下を認め拘束性障害パターンであったが、1秒量、1秒率は正常範囲であった。

胸部 CT 検査(図2)：右肺で上肺静脈は外側に縦走し、その後拡張した肺静脈に合流し、その拡張した静脈が横走して左心房に還流し

ている。

胸部 CT の立体構成画像(図3)：立体構成すると、胸部 CT で確認された静脈の変化が明らかに確認された。

考 察

肺静脈が下大静脈に還流する異常は1836年に最初の報告がなされた¹⁾。その特徴的な胸部 X 線写真像がトルコの刀の形に似ていることから、その刀の名前を取って SS と名づけられたのは1960年 Neill らの報告²⁾からである。

一般に SS は①心陰影の右方変位を伴った右肺低形成、②右肺動脈の低形成、③下大静脈への右肺静脈還流奇形、および④腹部大動脈から右下肺葉への異常動脈血供給を特徴

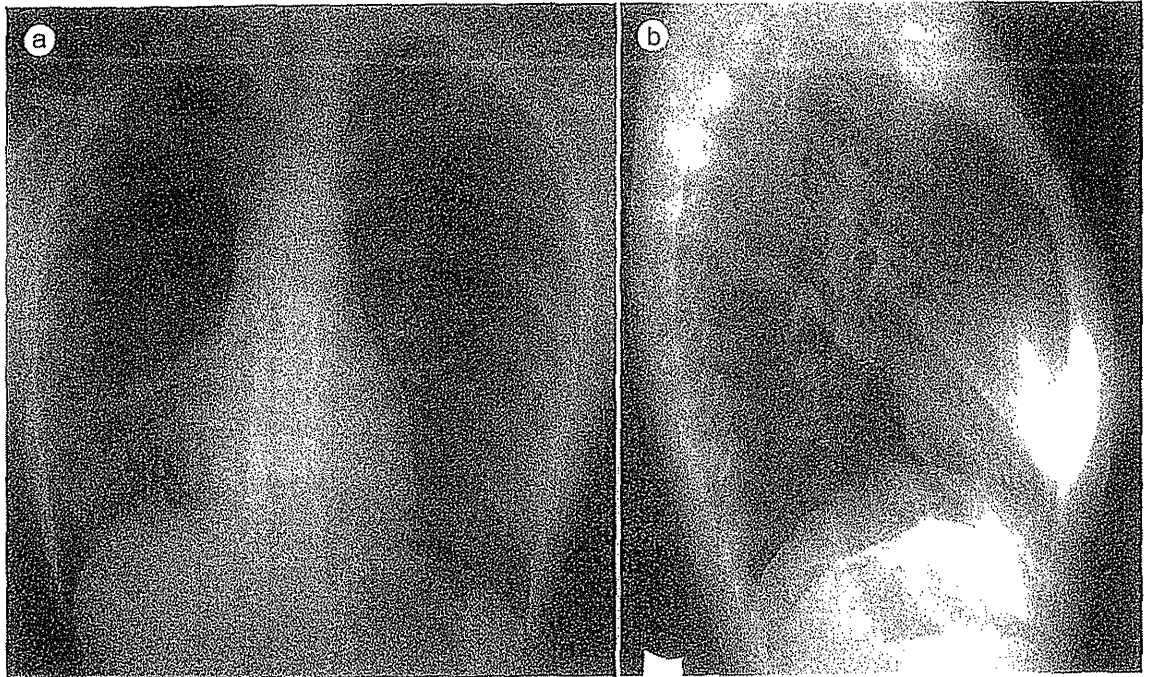


図 1 来院時胸部 X 線写真

- a. 18 歳女性，初診時胸部 X 線写真像：右肺肺門から下肺にかけて異常血管陰影あり。心陰影の右方変移あり。
b. 側面像：肺門から背側血管陰影あり。

とする症候群である³⁾。すなわち，右肺低形成を伴った心下型 (infracardiac type) の部分肺静脈還流異常症 (partial anomalous pulmonary venous return: PAPVR) とまとめられる。また，胸部 X 線写真上の心陰影右側にそった三日月刀様の陰影は “scimitar sign” と呼ばれ，SS に特徴的な胸部 X 線所見とされ，その奇形肺静脈を scimitar vein と呼んでいる場合もある。一般に PAPVR の頻度は 0.4~0.7% で，多くは偶然 CT や MRI で発見される⁴⁾。さらに，SS としての頻度は 100 万人に 1~3 人の頻度で生まれるとされている⁵⁾。本症例のように，下大静脈に還流せず左心房に還流する症例は，右肺低形成が存在し，胸部 X 線写真上 scimitar sign を認めるものの奇形肺静脈の還流先に異常がないため SS に近い先天奇形ではあるものの，症状を呈さないことが多い。これらの正常還流で scimitar sign を

示す一群の疾患を Kanemoto ら⁶⁾は pseudo-scimitar syndrome (PSS) と呼んでいる。PSS の鑑別診断として重要な疾患概念は anomalous unilateral single pulmonary vein (AUSPV) や pulmonary varices がある。AUSPV の最初の報告は 1968 年に Kozuka ら⁷⁾によってなされている。AUSPV は葉肺静脈が左房に還流せずほかの葉肺静脈や collateral vein を介して還流する肺血管系の先天奇形で，肺の低形成は合併することもあるが必須ではない。PSS は AUSPV と肺低形成を併せ持ち，scimitar sign と呼ばれる血管陰影で特徴づけられる症候群と考えられる^{8)~10)}。また，pulmonary varices は特発性または 2 次性に肺静脈の血圧上昇と関連して発症することが特徴である¹¹⁾。本例は肺静脈の高血圧を生じる要因がなく，pulmonary varices とは合致しない。以上，本例では明らかに右肺低形成があり

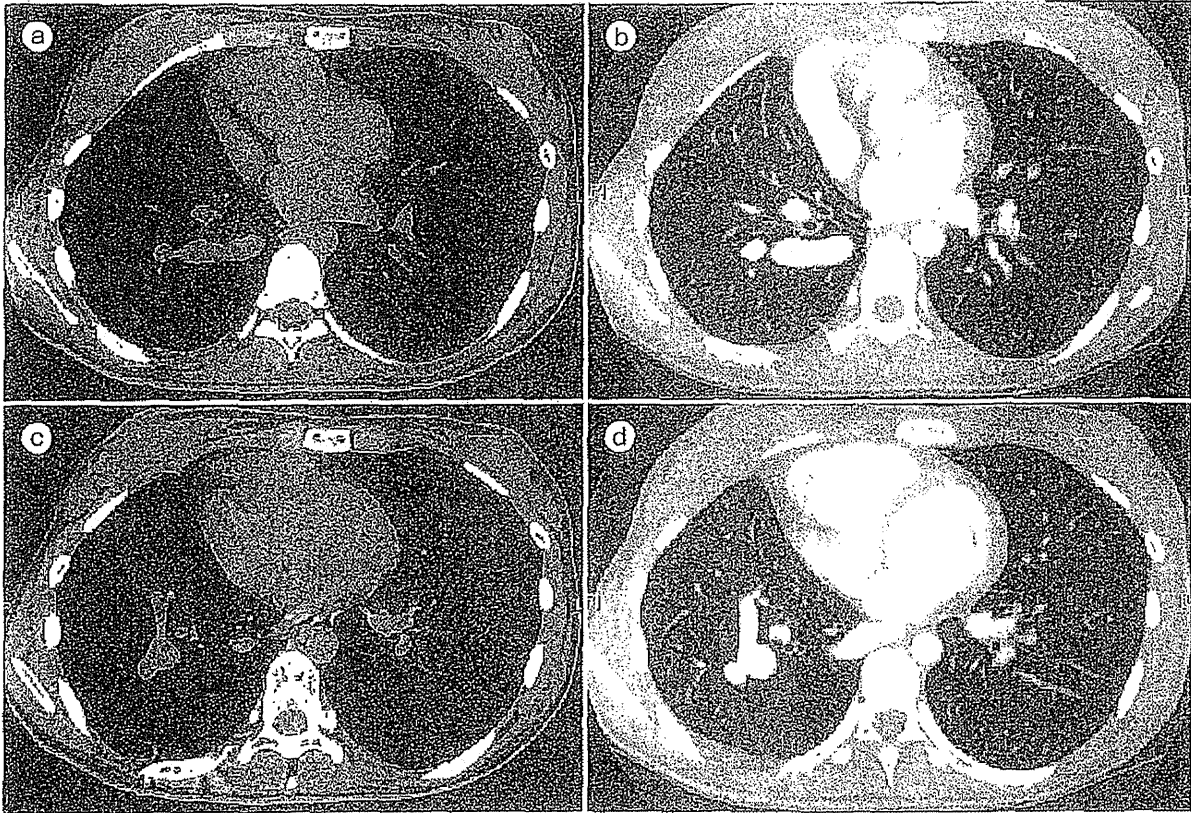


図 2 胸部 CT 検査所見

- a. 胸部 CT 縦隔条件：横走る怒張した肺静脈陰影あり。
- b. a と同スライスの肺野条件。
- c. 上記血管の流入する前方から後方に走る肺静脈陰影あり。
- d. c と同スライスの肺野条件。

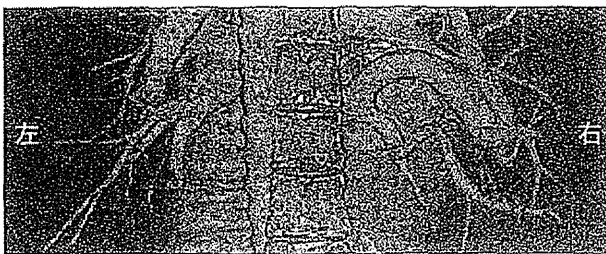


図 3 胸部 CT 立体構成画像
3D 構成した CT 像。

PSS と診断したが、肺低形成を合併した AUSPV と PSS の鑑別は困難で同一疾患を見ているとも考えられる。

一般に PSS または AUSPV と診断できれば、血行動態的にも異常はなく治療を要しないと報告が多い^{7)~10)}。しかし、心奇形を

伴う場合は幼少期に外科的治療が必要なこともある³⁾。また、SS では、幼少期に手術治療が行われていることが多い¹²⁾。本症例では心臓超音波検査で心奇形を認めず治療を要しないと判断した。また以前は血管造影が診断のゴールドスタンダードであったが、昨今では 3D-CT などモダリティーの精度向上と相まって非侵襲的に検査が行えるようになっており、血管造影と同様の診断能力がある¹³⁾。本例でも 3D 構成したことにより、奇形血管の走行が明確になった。

おわりに

Pseudo-scimitar syndrome のまれな 1 例を経験し、3D-CT はその診断に有効であった。本例は第 51 回呼吸器学会近畿地方会で報告した。

謝辞：メディカルプラザ薬師西ノ京の尾辻秀章先生に胸部 X 線写真、CT 画像を見ていただき有用な示唆をいただいたことに深謝いたします。

文献

- 1) Cahssinat R. Observation d'anomalies anatomiques remarquables del'appareil circulatoire avec hepatocele cong's entale a'yant donne'lieu pendant la vie a aucum symptome particulier. Arch Gen Med Paris 1836 ; 11 : 80.
- 2) Neill CA, Ferencz C, Sabiston DC, et al. The familial occurrence of hypoplastic right lung with systemic arterial supply and venous drainage : "scimitar syndrome". Bull Johns Hopkins Hosp 1960 ; 107 : 1-21.
- 3) Tortoriello TA, Vick GWIII, Chung T, et al. Meandering right pulmonary vein to the left atrium and inferior vena cava. The first case with associated anomalies. Tex Heart Inst J 2002 ; 29 : 319-23.
- 4) Dillman JR, Yarram SG, Hernandez RJ. Imaging of pulmonary venous developmental anomalies. AJR Am J Roentgenol 2009 ; 192 : 1272-85.
- 5) Ahamed MF, Al Hameed F. Hypogenetic lung syndrome in an adolescent : imaging findings with short review. Ann Thorac Med 2008 ; 3 : 60-3.
- 6) Kanemoto N, Sugiyama T, Hirose S, et al. A case with pseudo-scimitar syndrome : "scimitar sign" with normal pulmonary venous drainage. Jpn Circ J 1987 ; 51 : 642-6.
- 7) Kozuka T, Nosaki T. A pulmonary vein anomaly : unusual connection and tortuosity of the right lower lobe vein. Br J Radiol 1968 ; 41 : 232-4.
- 8) Morgan JR, Forker AD. Syndrome of hyperplasia of the right lung and dextroposition of the heart : "scimitar sign" with normal pulmonary venous drainage. Circulation 1971 ; 43 : 27-30.
- 9) Goodman LR, Jamshidi A, Hipona FA. Meandering right pulmonary vein simulating the scimitar syndrome. Chest 1972 ; 62 : 510-2.
- 10) Herer B, Jaubert F, Delaisements C, et al. Scimitar sign with normal pulmonary venous drainage and anomalous inferior vena cava. Thorax 1988 ; 43 : 651-2.
- 11) Hasuo K, Numaguchi Y, Kishikawa T, et al. Anomalous unilateral single pulmonary vein mimicking pulmonary varices. Chest 1981 ; 79 : 602-4.
- 12) Baskar Karthekeyan R, Saldanha R, Sahadevan MR, et al. Scimitar syndrome : experience with 6 patients. Asian Cardiovasc Thorac Ann 2009 ; 17 : 266-71.
- 13) Remy-Jardin M, Remy J. Spiral CT angiography of pulmonary circulation. Radiology 1999 ; 212 : 615-36.

(2010.11.24 受)

ABSTRACT

A Case of Pseudo-Scimitar Syndrome

Atsuhiko FUKUOKA^{*1}, Kazuhiro SAKAGUCHI^{*1},
Hiroki UYAMA^{*1}, Kazunori IWAI^{*1},
Natsuko YAMAMOTO^{*1}, Yoshirou KAI^{*1},
Mikikazu KUNIMATSU^{*1}, Michiyuki TANIGUCHI^{*2},
Hayahito KIKUTANI^{*2}, Yuuji SAKAMOTO^{*2},
Koichi TOMODA^{*3}, Masanori YOSHIKAWA^{*3},
Hiroshi KIMURA^{*3}

An 18-year old woman visited our hospital due to an abnormal shadow on X-ray. She had no symptoms, and had been healthy. The X-ray film showed right dextroposition of the heart and abnormal vascular shadow from the right hilum to the lower lung field. She was diagnosed with pseudo-scimitar syndrome (PSS), using chest CT. Scimitar syndrome (SS) is a rare congenital anomaly, consisting of 3 features : ① abnormal pulmonary venous connection of the right lung to the inferior vena cava, ② right dextroposition

of the heart, and ③ hypoplasia of the right lung. Scimitar sign is named so because on X-ray, the abnormal right pulmonary vein resembles an old Turkish sword. PSS is congenital anomaly with scimitar sign which has deformed pulmonary vein, but has normal connection to the left atrium. PSS is a rare congenital anomaly, but no treatment is required according to most of the literature.

**¹Division of Internal Medicine, Municipal Yoshino National Health Insurance Hospital, Nara*

**²Division of Radiology, Municipal Yoshino National Health Insurance Hospital, Nara*

**³2nd Department of Internal Medicine, Nara Medical University, Kashihara*

505

特集 睡眠呼吸障害の最近の話題**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**

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

山内 基雄* 木村 弘*

はじめに

睡眠呼吸障害を有する患者は、一般的に覚醒時には呼吸障害を呈さないことが多い。覚醒から睡眠への移行によって呼吸調節に変調が生じることは古くから知られており、睡眠による呼吸調節の変調が睡眠呼吸障害の基本的な病因病態生理の1つである。さらに睡眠時無呼吸症候群では、その無呼吸が中枢性であれ閉塞性であれ、呼吸調節の異常が病態生理に関与することが多くの研究者によって明らかにされてきたが、近年、エンジニア領域から導入された新たな概念も加わって、この領域の研究がさらに盛んに行われるようになってきている。本稿では、呼吸調節と睡眠呼吸障害の深い関わりについて、最近の研究報告を交えながら概説したい。

睡眠による呼吸調節および呼吸パターンの変化

1. 覚醒時呼吸調節

覚醒時の呼吸調節は、化学調節系、神経調節系、および行動調節系によって形成され、これらの3つの調節系からの情報をもとに、脳幹部呼吸中枢からの呼吸運動指令が適切なレベルで脊髄にある呼吸運動ニューロンへと出力される¹⁾。化学調節系は、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が呼吸中枢に伝えられる。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1)。

また、覚醒時安静呼吸は厳密に環境をそろえて測定したとしても、前脳による感情、周囲の環境に払われる注意力や思考によって呼吸は影響を受けるため、覚醒時呼吸パターンは個人間で大きく異なる。しかしながら、前脳の活動性がほぼ消失する深睡眠においても呼吸パターンの個々の特異性は保持されることが知られており²⁾、さらに一卵性双生児ではよく似た呼吸パターンを呈することから^{3,4)}、呼吸パターンは遺伝的背景によって規定されていると考えられている。

2. 覚醒から non-REM 睡眠への移行

覚醒から睡眠へ、とりわけ non-REM 睡眠に移行することにより、行動調節系は減弱し、化学調節系が呼吸調節の中心的役割を担うようになる。覚醒から non-REM 睡眠ステージ II, IV に移行すると、分時換気量はそれぞれ約 0.4~0.9L/min (6~11%), 0.6L/min (8~10%) 低下する。分時換気量の低下は主に1回換気量の減少によるものであり、呼吸回数はほぼ変化しないことが多い⁵⁻⁹⁾。

また、この分時換気量の低下は肺泡気二酸化炭素分圧の2.0から6.5mmHgの上昇を伴う。これ

* やまうち もとお, きむら ひろし: 奈良県立医科大学内科学第二講座

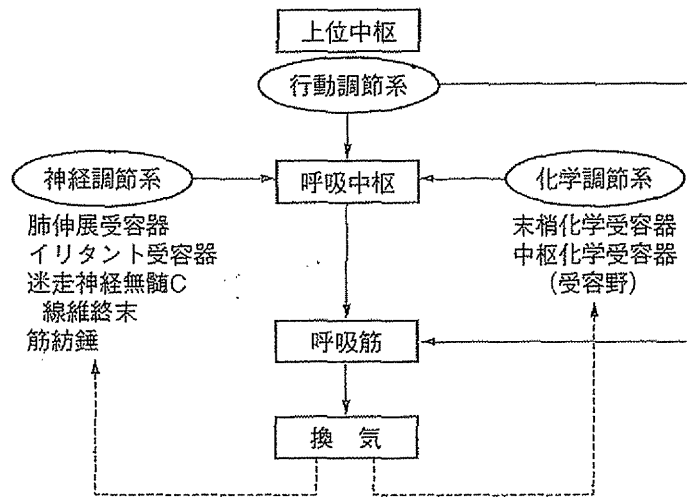


図1 呼吸調節系¹⁾

らの換気量の低下は睡眠相にみられる化学受容体感受性の低下、および酸素消費量と炭酸ガス産生量の減少に伴うエネルギー代謝率の低下によって説明される。

3. REM 睡眠

REM 睡眠においては、睡眠中でありながら呼吸調節に行動調節系も関与するために、呼吸も含め、血圧や心拍数などの自律神経系の機能は著しく変動する。しかしながら、総じてREM 睡眠では、覚醒時と比較して分時換気量が5~15%低下し^{10,11)}、高炭酸ガス換気応答(hypercapnic ventilatory response: HCVR)はnon-REM 睡眠よりもさらに減弱する⁶⁾。

また、REM 睡眠では筋緊張の抑制(REM-related muscle atonia)が起こるため、上気道は虚脱しやすくなる。覚醒から睡眠への移行に伴いモノアミンニューロンの活動性が減弱すること、とりわけREM 睡眠ではモノアミンニューロンの活動性が著しく減弱することが古くから知られており、そのため顔舌筋を中心とした上気道開大筋群運動核でのモノアミンの変化が睡眠中の閉塞性無呼吸を引き起こすかもしれないと考えられ、研究が進められてきた。中でもセロトニンは最も盛んに研究されてきたモノアミンであり、吸気時に伴う上気道内の陰圧に対する上気道開大筋群筋活動の代償機構が破綻した場合に閉塞性無呼吸が発現し、その代償機構にセロトニン作動性神経は重要な役割を果たすと考えられている¹²⁾。

睡眠時不安定呼吸の病態生理

無呼吸が生じる動脈血炭酸ガス分圧(PaCO₂)レベルを無呼吸閾値(apneic threshold)というが、一過性の過換気によりPaCO₂が無呼吸閾値を下回れば中枢性無呼吸が生じる。これらの現象は代謝双曲線(metabolic hyperbola)と、HCVR 曲線からなる肺胞換気量(\dot{V}_A)とPaCO₂の関係から図2で説明される。恒常状態において炭酸ガス産生量が一定であるため、 \dot{V}_A とPaCO₂の間には両者の積が一定になる(肺胞換気式)という双曲線関係(metabolic hyperbola)が成り立つ(図2:A, B内の1, 1')。空気吸入下では、このmetabolic hyperbolaとHCVR 曲線の交点に相当する点で恒常状態が達成される。睡眠時には覚醒時と比べて代謝量の低下が認められるため、metabolic hyperbolaの位置はやや左下方に変移する(図2:A, Bの1→1')。HCVR 曲線も入眠すると右下方へ変移が生じ、換気応答の感受性を表す傾きも減少する(図2:A, Bの2→3)。睡眠中のPaCO₂の無呼吸閾値はHCVR 曲線とX軸の交点(図2:A, B内のc点)となる^{13,14)}。

睡眠時不安定呼吸(周期性呼吸)を図2のAで説明すると、睡眠時に覚醒するとd点から同一のPaCO₂である覚醒時のHCVR 曲線: 2上のe点目指して換気が増大が起こる。e点に達すると直ちに覚醒時のmetabolic hyperbola: 1と覚醒時HCVR 曲線: 2の交点であるa点に向かうように換気量は減少する。引き続き睡眠に移行した際に

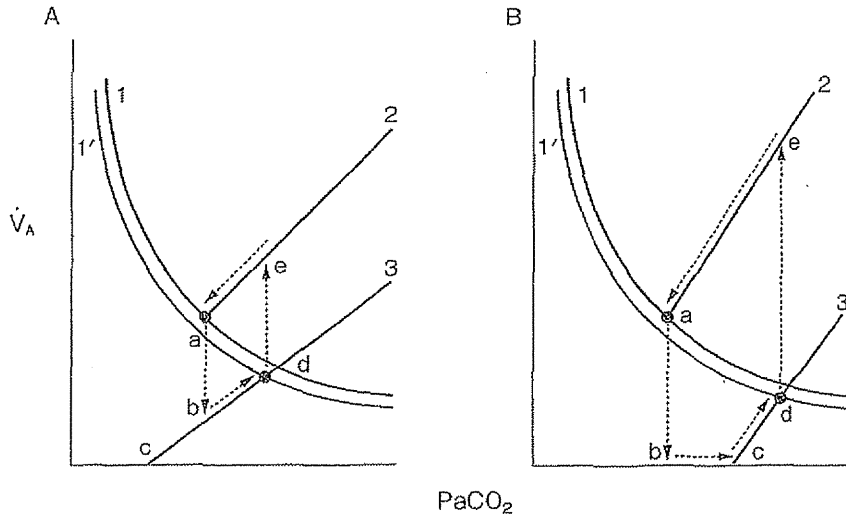


図2 入眠期における不安定呼吸(A)と中枢性無呼吸(B)発生機序
(文献13, 14より改変引用)

は、換気量は減少し、睡眠時の HCVR 曲線：3 上の b 点に達し、その後 CO_2 蓄積による換気応答により再び換気量の増大が起こり、結果として睡眠時の metabolic hyperbola：1' と睡眠時の HCVR 曲線：3 との交点である d 点に呼吸が収束する方向に向かう。

中枢性無呼吸を図 2 の B で説明すると、覚醒から睡眠に移行することにより、a 点における $PaCO_2$ は睡眠時の無呼吸閾値(c 点)以下であるため、b 点から c 点まで $PaCO_2$ が上昇する間、無呼吸が発生することになる。この間に上昇した $PaCO_2$ は無呼吸閾値を上回ると換気ドライブを増加させ、d 点に向かう。引き続き覚醒に移行すると e 点へと換気が増大する。このように $PaCO_2$ の変化とそれに反応して起こる換気応答の変化が、周期性呼吸や中枢性無呼吸の発現にとって重要な役割を果たしていると考えられる。

**呼吸不安定性(呼吸パターン)と
閉塞性睡眠時無呼吸症候群の関連
—ループゲイン理論—**

呼吸不安定性が閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (obstructive sleep apnea syndrome : OSAS) の病因病態生理の 1 つとして注目されている。図 2 に示したように、呼吸不安定性がチェーン-ストークス呼吸を含む中枢性無呼吸の病態生理に関与することは容易に推測されるが、では、この呼吸不安定性がどのようにして OSAS の病因病態生理に関与

するのであろうか。

OSAS は解剖学的に狭小化した上気道が吸気時の陰圧により受動的 (passive) に閉塞するという簡単な病態生理で説明されるものではないことは、OSAS が気管切開で加療されていた時代に、OSAS 患者に対する気管切開後に中枢性無呼吸を含む周期性呼吸が観察されることから¹⁵⁾、OSAS にも呼吸調節の異常が含まれることを示唆していた。その後、OSAS は不安定な呼吸調節機構を併せもつことが徐々に報告されてきた^{16,17)}。

生体は、ネガティブフィードバックシステムによってホメオスタシスを保っている。とりわけ呼吸は、同様にネガティブフィードバックシステムによって体内 pH, 動脈血酸素分圧 (PaO_2), $PaCO_2$ を一定に保つように調節されている。このシステムに変調を来す既述のような覚醒から睡眠への移行による呼吸の変化や、睡眠時無呼吸低呼吸という急激な換気量の変化に対する反応性は、個人によって異なるのである。

近年、このような反応性、すなわち呼吸安定性を維持する生体機構は“ループゲイン理論”を用いて説明されるようになった¹⁶⁾。“ループゲイン”とはエンジニア領域の用語であり、システムに何らかの disturbance が加わり、システムが何らかの response を起こした場合、response を disturbance で除した値がループゲインである。つまり、ループゲインが高ければ、ネガティブフィードバックループの中で過剰反応、過剰抑制が繰り返さ