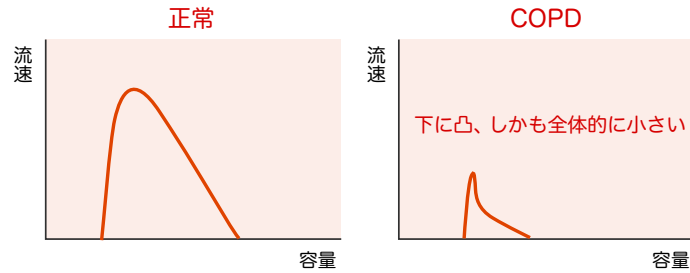


なぜ COPD 患者さんのフローボリューム曲線は、こんなカタチになるのか①

• COPD 患者さんのフローボリューム曲線は、こんなカタチでしたね。



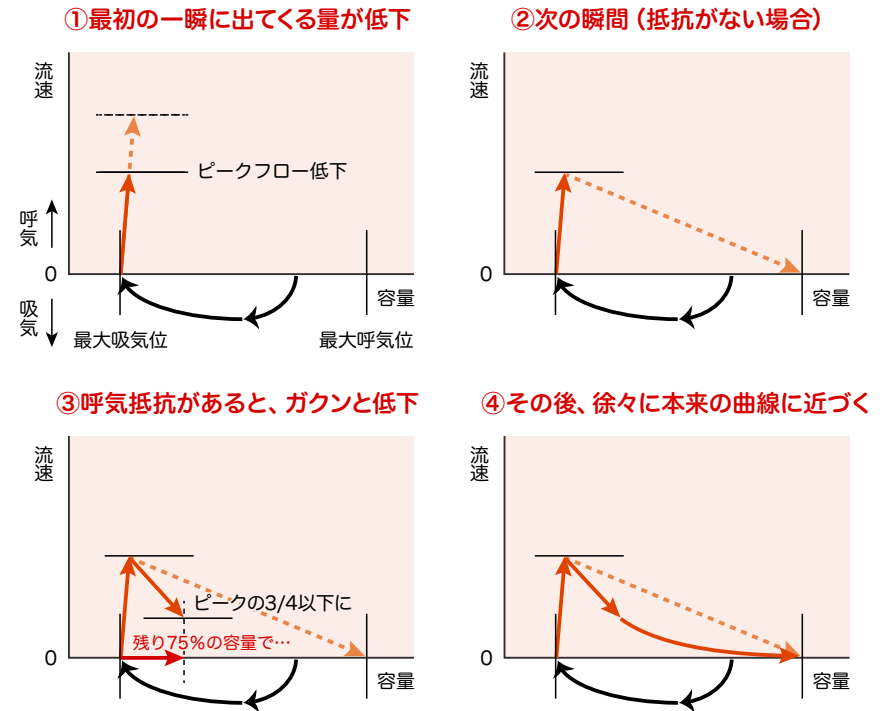
• なぜ、こうなるか、メカニズムを考えてみましょう。COPD（肺気腫）患者さんの肺は、下図のように、肺の中に穴が開いている状態と考えてください。

見方を変えると、肺の中に空気のかたまりが入っているようですね。これを見て、（顕微鏡などなかった）昔の人は、肺の中に空気のかたまり（腫瘍）ができる病気じゃ〜！といい出して、「肺気腫」という言葉ができたわけです。

- つまり、肺気腫のために肺が穴だらけになるわけで、肺がグニャグニャ、ふにゃふにゃになります。すると肺は弾力がなくなり、伸びやすく、縮みにくくなります。こういう状態を肺のコンプライアンス増加、といいます。
- この状態の肺で、例によって思いっきり息を吐きます。最初の一瞬、肺には胸壁や横隔膜から思いっきり陽圧がかかります。ところが、ぐにゃぐにゃの肺はすぐには縮みません。かけた陽圧が、中にしっかり伝わらないからです。



- ①そんなわけで、COPD 患者さんでは、最初の一瞬に出てくる空気の量は健常者よりも少なくなり、フローボリューム曲線の立ち上がりは、健常者よりも下がります。つまり、ピークフローが低下するのです。
- ②次の瞬間、すなわち末梢の空気が出てくる相のフローはどうなるでしょうか。スムーズに息を吐き続けることができれば、図の点線のようにまっすぐ低下するはずですが…。

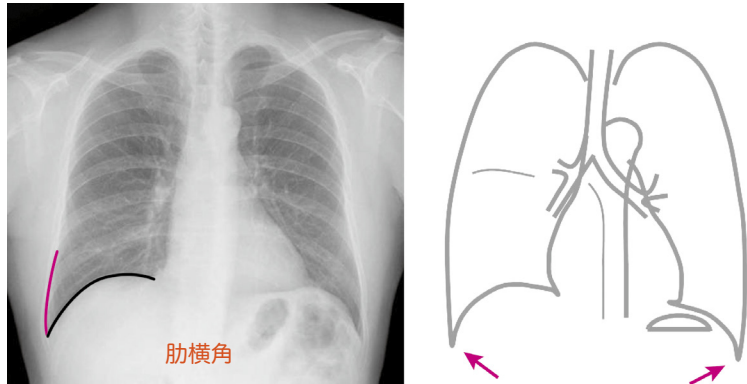


- 肺気腫が進行すると、細気管支を支えていた肺胞（の壁に存在する弾性線維）が消失し、呼気時に細気管支は支えを失い、ぺちゃんこに閉塞するのです。結果、呼気時に気道抵抗が生じます。
- ③呼気抵抗があると、次の瞬間、フローボリューム曲線はガクンと低下します。前項で見てきたように、たとえば 25%の空気を出した時点で、ピークの 25%減、つまりピークの 3/4 のフローよりも低下してしまいます。
- ④その後は、頑張って息を吹き続けることで、徐々に「本来の」フローボリューム曲線に近づき、最終的に容量がゼロとなった時点（最大呼気位）でフローもゼロになります。つまり、下向きに凸の曲線になります…

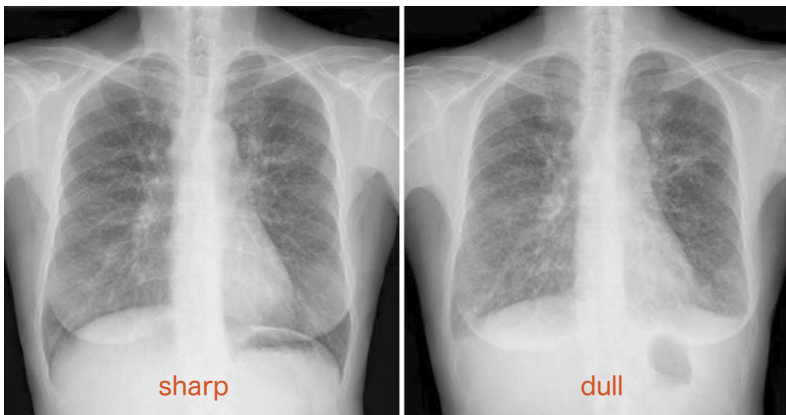
ん？ これでいいですか？ ちょっと待ったー！

横隔膜を追いかける① 肋横角に注目する

- **肋横角**（肋骨横隔膜角 costophrenic angle ; CP angle）とは、肋骨を結ぶ線（≒壁側胸膜、図の赤線）と横隔膜のライン（黒線）がなす角のことです。

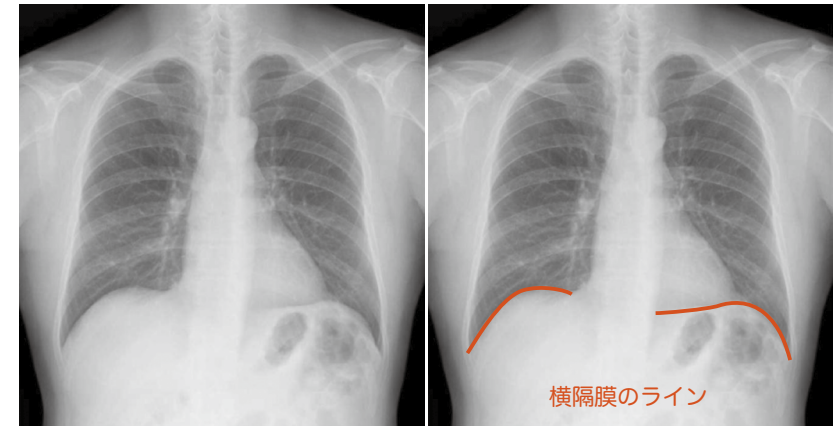


- この角は、通常は尖っている（鋭、sharp）ところ、丸くなる（鈍、dull）のが有名な所見です。ただし、鈍になる理由は様々。代表的なのは胸水貯留ですが、ほかにも以下のような理由で鈍になりますので、鑑別が必要です。
 - 胸膜炎の既往で胸膜癒着が起きていると、胸水と見分けがつかない（この場合、側臥位撮影やCTで確認します）
 - 横隔膜直上の肺内陰影
 - 肺葉の切除術後
 - COPD に伴う過膨張で横隔膜平低化が起これると、角度が浅くなる

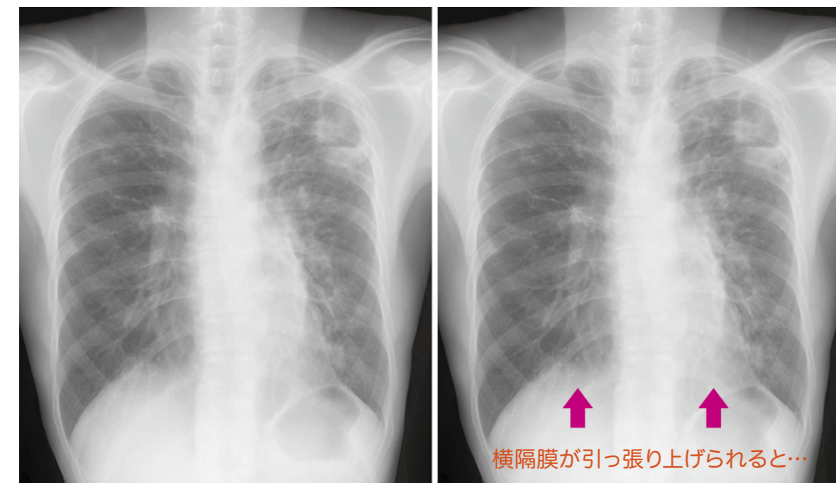


横隔膜を追いかける② 横隔膜とその裏に注目する

- 肋横角に引き続いて、横隔膜のラインを追いかけてみましょう。



- 横隔膜の位置については、肺の大きさの項（141 ページ）で説明したとおり。なのですが、少し注意点があります。それは…
- 肺が縮む病変があって、それに引っ張られて横隔膜が挙上する場合、**横隔膜のドームが引き伸ばされ、接線が出にくくなります**。その結果、横隔膜の陰影自体が見えにくくなることがあります。これは、シルエット・サインとは少し違うものですので要注意です。



鼻カニューラから 1 L/分の酸素を流したときに、 $F_{I}O_2$ が 24% ぐらいになる理屈

今からのお話は、厳密に言うと少しばかり計算がアレなところがあるのですが、とにかくここではわかりやすさ、伝わりやすさ重視で進めていきたいと思います。

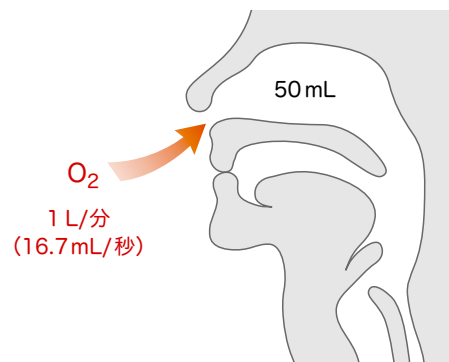
①鼻腔は 50 mL 程度の空間になっています。鼻カニューラを当てると、図のように酸素が流れてきます。

酸素流量を考えてみましょう。1 分あたり 1 L の酸素が流れてくるとします。

1 秒あたりでは、

$$1000 \text{ mL} \div 60 \text{ (秒)} \approx 16.7 \text{ mL/秒}$$

となります。

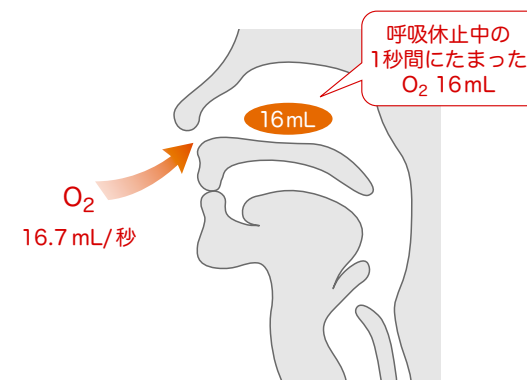


- ここで、呼吸の基礎を思い出してください。1 回の呼吸で出入りする空気量を **1 回換気量** (タイダルボリューム tidal volume : TV) といいます。健康な人のおおよその TV は体重 1 kg あたり 10 mL。つまり体重 50 kg なら 500 mL になります。

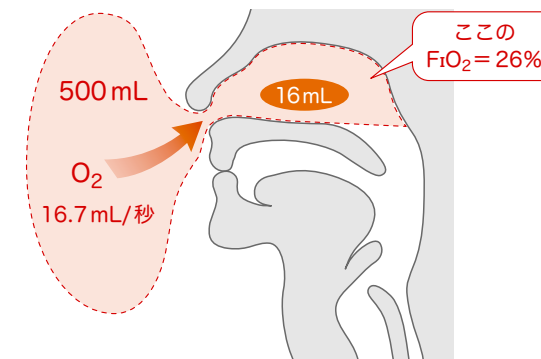
$$1 \text{ 回換気量 (TV)} = \text{体重 (kg)} \times 10 \text{ (単位 mL)}$$

- 息を吸うのにかかる時間 (吸気時間) はだいたい 1 秒でしたね。TV = 500 mL の場合、1 秒間で 500 mL の空気を吸い込むことになります。

②息を吐いてから吸うまでの時間も 1 秒程度とすれば、その 1 秒間に、 $16.7 \text{ mL/秒} \times 1 \text{ 秒} = 16.7 \text{ mL}$ の酸素が鼻腔内にたまります。



③次に息を吸うときには、1 秒間で、鼻腔にたまった 16 mL の酸素と、次の 1 秒間でカニューラから流れてくる 16 mL の酸素と、そのあたりにある空気 (21% 酸素を含んでいる) をあわせて 500 mL 吸い込みます。



- そうすると、その 500 mL 中に含まれる酸素は、
 $(500 - 16 - 16) \times 21\% + 16 + 16 \approx 130 \text{ mL}$
 ですから、吸気中に含まれる酸素濃度 ($F_{I}O_2$) は
 $130 \div 500 = 26\%$
 となります。
- 24% とは少し誤差がありますが、だいたいこういう考え方です。この考え方が理解できれば、どうしても 6 L/分 以上流しても $F_{I}O_2$ が上がらないのかわかるはず。次項で解説します。

今さら人に聞けない、肺機能の項目

肺機能検査の項目をいくつか挙げましたが、あいまいな理解のままスルーしていませんか？ この機会にしっかり復習しておきましょう。まずは、人工呼吸に関係のある項目を。

- ◆ **1回換気量 (TV)**：「換気量」とは、呼吸によって肺に出入りする空気量です。1回の呼吸で肺に出入りする空気量を1回換気量 (tidal volume：TV) といいます。健康な人のおおよそのTVは、体重1kgあたり10mL。体重60kgの人なら600mLになります。

$$1 \text{ 回換気量 (TV)} = \text{体重 (kg)} \times 10 \quad (\text{単位：mL})$$

- ◆ **分時換気量 (MV)**：1分間に肺に出入りする空気量のことを分時換気量 (minute volume：MV) といいます。

$$\text{分時換気量 (MV)} = 1 \text{ 回換気量 (TV)} \times \text{呼吸回数 (1分間に12～20回)}$$

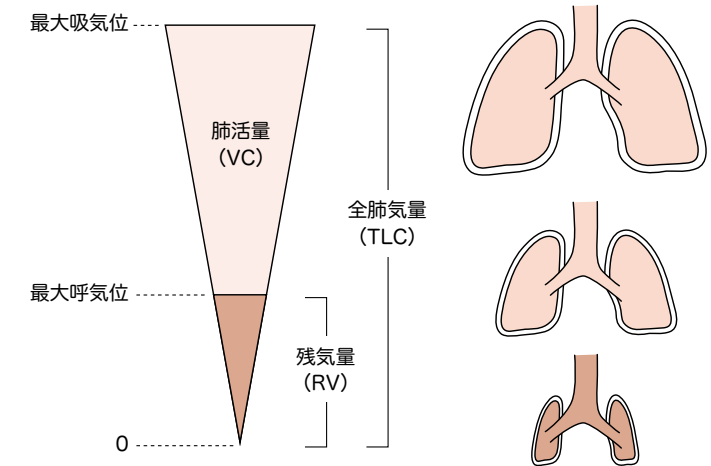
- ◆ 体重60kgの人なら、 $600 \times 12 \sim 20 = 7200 \sim 12000 \text{ mL}$ となります。一般的に「換気量」といいますと、MVのことを指します。

次に、いわゆる肺活量に関係した、肺機能検査で測定する項目を挙げます。まずは、ゆっくりと息を吸って吐く、普通の肺機能検査です。

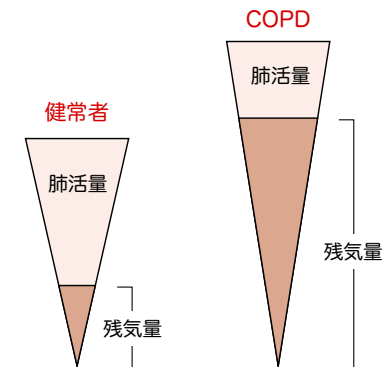
- ◆ **最大吸気位**：息をいっぱい吸ったところの位置。
- ◆ **最大呼気位**：息を限界まで吐いたところの位置。いうまでもないことですが、限界まで吐いても、肺の中には少し空気は残っています。ゼロにはなりません。
- ◆ **全肺気量 (TLC)**：最大吸気位で、肺の中に存在するすべての空気量を全肺気量 (total lung capacity：TLC) といいます。肺の大きさを表します。
- ◆ **肺活量 (VC)**：最大吸気位と最大呼気位の差を肺活量 (vital capacity：VC) といいます。これは、肺の中に実際に出入りできる空気量を表しますので、肺の伸び縮みがきちんとできているかがわかります。
- ◆ **%VC**：性・年齢・身長から求めた標準VCに対する測定値の割合。80%未満は拘束性障害といい、肺が伸びる、あるいは縮むことができなくなっている状態を表します。

- ◆ **残気量 (RV)**：息をいっばいに吐いたときに気道に残っている空気量を残気量 (residual volume：RV) といいます。これは、肺の中にあるけれども、呼吸には関係のない、「ムダな空気」の量を表します。
- ◆ $TLC = VC + RV$ という関係がありまして、

$$\text{肺の大きさ (TLC)} = \text{実際に肺の中に入出入りする空気量 (VC)} + \text{呼吸に関係のない空気量 (RV)}$$

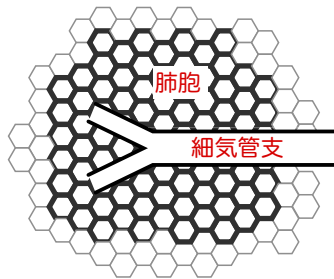


- ◆ これを COPD・肺気腫の病態に当てはめると、
 - 息を吐ききれない、息を吐ききったあとも空気が残る
 - ➔ 残気量が増加 = **ムダな空気が増加する**
 - 少しずつ吐ききれない空気がたまってきて肺が伸びる
 - ➔ 全肺気量の増加、過膨張、横隔膜平低化 = **肺が大きくなる**
- ◆ あわせると、「**肺気腫になると、肺がムダに大きくなる**」と言えるかと思えます。



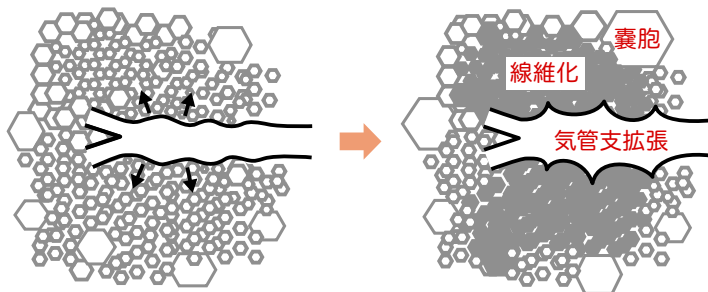
線維化とは何か？

- すべてではありませんが、多くの間質性肺炎において、線維化が起こってきます。線維化は不可逆性の変化で、起こってしまうと治療は難しく、広範に広がった線維化は予後不良因子となります。
- 線維化とは、基本的には膠原線維が産生され、臓器が縮んでカチカチになる現象をいいます。
- 間質性肺炎は前に述べたように、肺胞壁内の間質に炎症が起こったものです。この段階では、肺胞内に炎症細胞がやってきて浮腫が生じているため、肺胞壁自体が分厚くなっています。



間質性肺炎 → 肺胞壁の浮腫・肥厚(可逆性)

- この状態はまだ可逆性があり、ステロイド治療などで回復する可能性があります。で、炎症部分に線維芽細胞 (fibroblast) がやってきて膠原線維を産生すると、線維はやがてカチカチに硬くなる。そのときに周りの組織を引っ張り込むようにぎゅ〜と縮んでくるのです。
- こうなってしまうと、元あった肺胞も破壊されてしまい、元の状態には戻らなくなってしまいます。



膠原線維が産生されると、肺胞領域がぎゅーっと縮んで…

カチカチの線維化が完成。周りは引っ張られて空間ができる

間質性肺炎患者さんの検査所見が一般的な感じになる理由

- 間質性肺炎～蜂巣肺を呈する肺線維症患者さんに起こってくる現象を理由づけましょう。

拘束性障害

- 線維化を起こした箇所は基本的にカチカチです。健全な肺とは比較にならないくらいカチカチです。そのため、動きが悪くなります。特に線維化、蜂巣肺の形成は、なぜかはわかりませんが、肺底部と胸膜直下優位(要するに肺の中でよく動くところ)に分布するものですから、その動きが悪くなる困るのです。
- 本来一番動いて欲しいところが動かなくなるため、全体的に肺の伸び縮みが悪くなります。これを、自由が奪われた状態になぞらえて「拘束性障害」といいます。「拘束」というのは何というか、味わい深い(?)言葉で、縛り付けて身動きがとれないような状態ですね。
- まさに、自由を奪われる、というか。よく学生さんに『日常生活で拘束されることってある?』と尋ねてみると、バカ受けしたり、微妙な笑いであったり…まあ、何を連想してるんだか(笑)。ともかく、イメージで理解しておく、忘れなくてよいですね。

聴診上 fine crackles を聴取

- 肺底部や胸膜直下など、病変の多い場所によく聴取されます (65 ページ)。

胸部 X 線写真・CT で横隔膜の挙上、網状影

- これも同様で、肺底部と胸膜直下中心に線維化を表す網状影がみられ、その部分が縮んでくることで横隔膜が挙上します。

拡散障害

- 間質性肺炎では拡散障害が特徴的です。拡散障害 (97 ページ) とは、肺胞内に入った酸素が血中になかなか拡散していかない (いけない) 状態のことです。

グラム陽性菌とグラム陰性菌

- 市中肺炎の原因微生物で、非定型病原体（βラクタム系が効かない奴ら）以外のものを、上から順に挙げてみましょう。

高 ↑ 頻度 ↓ 低	肺炎球菌	グラム陽性球菌
	インフルエンザ菌	グラム陰性桿菌
	黄色ブドウ球菌 (MSSA、MRSA)	グラム陽性球菌
	モラクセラ	グラム陰性球菌
	クレブシエラ	グラム陰性桿菌
	ストレプトコッカス・ミレリ グループ	グラム陽性球菌
	嫌気性菌	(グラム陽性球菌)
	緑膿菌	グラム陰性桿菌

- 行間があいているのは、頻度に関係がある、そのニュアンスをお伝えしたかったから。なお、院内肺炎や医療・介護関連肺炎においては、大腸菌をはじめとする腸内細菌の頻度が高くなってきます。
- これらのうち、肺炎球菌とミレリグループ、黄色ブドウ球菌、口腔内の嫌気性菌はグラム陽性球菌。モラクセラはグラム陰性球菌。インフルエンザ菌、クレブシエラ、主な腸内細菌、緑膿菌はグラム陰性桿菌ですね。
- 分類としては、まず大きく**グラム陽性球菌群**と**グラム陰性菌群**に分けます。
- それから、βラクタム系抗菌薬の天敵である**βラクタマーゼ産生菌**（グラム陽性球菌でも陰性桿菌でもあります）は別扱いです。
- また、市中肺炎の原因菌として頻度が高いのと、少々やっかいな耐性菌のBLNARが増えている、ということで**インフルエンザ菌**も別扱いとします。
- 緑膿菌**はもちろん特別扱い。**MRSA**も然りですね。

ペニシリン系抗菌薬の歴史

- 「上級医はペニシリンなんて使ったこともない」「院内に置いてない」というあなたこそ、ペニシリンについて学ぶべきでしょう。かくいう私も、研修医の頃ペニシリンについて教わった記憶がほとんどありません。そういう施設、今でも少なくないんじゃないかと思えます。
- そんな若手の先生方に、ペニシリンについてよく知っておいてほしいものですから、少し歴史をひもといてみたいと思います。

抗菌薬を考える上では、歴史について知っておくと、とっても理解しやすいですね。でも、あれもこれもと羅列されると、しんどい。ですので、端折るところは端折、大事なところをピックアップしてお伝えしていこうと思います。

- ペニシリンはご存じの通り、最初に発見された最も歴史の古い抗菌薬です。最初のそれがペニシリン G (PCG)。これができた頃は、第二次世界大戦があり、多くの戦傷者を救ったと言われています。
- 細かいことはさておき、PCGはグラム陽性球菌、なかでも連鎖球菌などによく効きますが、呼吸器領域で使う機会は少ないと思いますので、歴史的位置づけを確認するとどめましょう。
- で、当初ペニシリンはガンガン使われたわけですが、そのうちに問題が出てきます。要するに効かないケースが出てきたのです。もともとグラム陰性桿菌には効きませんし、ペニシリンを分解する酵素**ペニシリナーゼ**を産生する菌にもあまり効きません。加えて、黄色ブドウ球菌もペニシリナーゼを産生する性質を持つようになり、耐性化してきたのです。
- 普及しだしてからわずか数年以内に、「たくさん使って耐性獲得される」という事態を招いていたわけです。そこで人類は、ペニシリンの「改良」に着手します。

構造を変更してペニシリナーゼに分解されにくくする

- これの代表が**メチシリン**。何となく聞き覚えがあるという人は多いのではないのでしょうか。
- それもそのはず、メチシリンは、MRSA（メチシリン耐性黄色ブドウ球菌）の名前の由来になった薬です。メチシリンがダメなら全部ダメ、ということは、そんなにすげー薬なのか？

市中肺炎のエンピリック治療と AMR

- AMR (antimicrobial resistance: **薬剤耐性**) が問題となっている昨今、抗菌薬はできる限り狭域を使うべきです。狙いを定めてピンポイント爆撃。
- そのためには原因菌が判明してはなりません。心ある施設では、喀痰グラム染色・培養を活用して、できる限り狭域に抗菌薬の選択をしています。(出た菌による選抗菌薬については後で紹介します)
- グラム染色・培養をやっている施設は少数派ですから、痰が出ない、検査ができない、ということで、尿中抗原をアテにしておられる施設も多いかと思えます。ただ、尿中抗原は過去(数ヵ月～1年くらいまで)の肺炎球菌感染症があると陽性に出してしまいますから、注意が必要です。
- そんなわけで、現実には原因菌の目星が見つからないことも多く、状況証拠から「こんなもんかな」と抗菌薬を決めて投与する、いわゆる「**エンピリック (empiric) 治療**」を行うこととなります。
- empiric というのは、「経験的な」という意味です。こういうシチュエーションだったらこういう菌が経験的に多いから、この抗菌薬を使いましょう、ということを決めておいて、シチュエーション別に治療するものです。
- 本来は、初期治療において原因菌が定まるまでのとりあえずの治療、という意味合いであったはずが、結局菌種が確定せずにそのまま治療継続されることが多いようです。まあ、それでも「その症例については」大概うまくいくのですが…。
- empiric には「ヤブ」とか「山師」という意味もあり、しばしば「原因菌の絞り込みを行わずにテキトーな治療をする」という揶揄の対象になります。それに対し現実問題、痰の検査ができないものは仕方がない、うまくいくんだからそれでいいだろう、という声も少なくありません。
- でもね。それでも原因菌探しはできるだけ努力しましょう。なぜか。
- エンピリック治療では、(治療失敗を避けるために) どうしても多少広域なものを使うこととなります。それでその症例はうまくいっても、体内で菌交代が起こり、その人の体内の菌が AMR 化してくるわけです。塵も積もれば山となる。そのうちに施設が AMR 化、その地域が AMR 化、やがて日本が、世界が AMR 化…。今まで何度も繰り返されてきた抗菌薬悲劇の歴史です。

細菌性肺炎と非定型肺炎

マイコプラズマの鑑別

いろいろと申しましたが、エンピリック治療すら無視して、何でもかんでも広域抗菌薬という現場が今でもあるようですので、まずはガイドラインの意図を尊重して、「最低限このくらいは」というエンピリック治療についてご紹介します。

非定型肺炎の鑑別

- まずは、細菌性肺炎と非定型肺炎の鑑別を行います。**非定型肺炎**とは、定型的な細菌性肺炎とは症状や所見が異なり、使うべき抗菌薬の種類が全く異なるために鑑別が必要となる疾患群です。
- マイコプラズマ、クラミジア(クラミドフィラ)、オウム病、レジオネラ、Q熱などが非定型肺炎に含まれますが、このうち頻度が多い**マイコプラズマ**(とクラミジア)を細菌と鑑別する特徴として、以下の6項目があります。

細菌ばい特徴	非定型ばい特徴
高齢者	若年者 (<60 歳)
基礎疾患あり	基礎疾患なし、あっても軽微
痰が多い	痰が少ない
ラ音が聴かれる	ラ音が聴かれない
空咳が少ない	空咳が多い
白血球が増える (≥1万)	白血球が増えない (<1万)

- 上記の「非定型ばい特徴」を4つ以上満たせば、非定型肺炎を疑います。クラミジアは以前考えられていたほど多くはないと言われていしますので、実質的にこの特徴はほぼマイコプラズマのことを指すと考えて良いでしょう。

マイコプラズマ肺炎の臨床的特徴

- マイコプラズマは気管支粘膜上皮細胞の線毛にくっつき、感染します。線毛が元気な方がくっつきやすい(感染しやすい)と言えます。また、感染が成立するにはそれなりに長い時間、同じ空間にいる必要がありますから、保育園、幼稚園、学校に行っている若くて元気な人が罹りやすい、ということになります。
- 気管支上皮の炎症により気道過敏性が亢進し、めっちゃ咳が出ます。一方、

市中肺炎で菌が検出されたときの抗菌薬④

マイコプラズマ

外来治療の場合（経口薬）

第1 選択薬	マクロライド系薬（クラリスロマイシン、アジスロマイシン、エリスロマイシン）
第2 選択薬	ミノサイクリン、レスピラトリーキノロン（ガレノキサシン、モキシフロキサシン、レボフロキサシン、シタフロキサシン、トスフロキサシン）

- ◆キノロンの宣伝には「マクロライド耐性マイコプラズマが～」みたいなことが書いてありますが、成人では耐性マイコプラズマによる治療失敗はほとんどありません。
- ◆ですので、ここはマクロライドでいいです。よほど耐性が問題になる、気になる場合でも、ミノサイクリンでOKです。

入院治療の場合（注射薬）

- ◆入院治療は注射薬を選択するという建前ですので、注射薬のあるものからの選択です。当たり前ですが。

第1 選択薬	ミノサイクリン、マクロライド系薬（アジスロマイシン、エリスロマイシン）
第2 選択薬	ニューキノロン系薬（レボフロキサシン、シプロフロキサシン）

- ◆キノロンについては上に同じです。

市中肺炎で菌が検出されたときの抗菌薬⑤

レジオネラ

- ◆レジオネラ肺炎は市中肺炎（時に院内肺炎）において別格扱いです。なぜか。
 - ①しばしば**重症化**し、致命的となり得る。
 - ② **βラクタム系抗菌薬が無効**である。すなわち通常の肺炎治療では効果が無い。
 - ③非定型病原体であることを反映して、症状、徴候（特に肺外）に特異的なものが多い。
- ◆レジオネラ肺炎は「肺炎」であるにもかかわらず、早期から全身症状が出ることが知られています。その原因として、レジオネラ菌が細胞内寄生した単球が関与している可能性が考えられていますが、今のところ機序はよくわかっていないようです。おそらくインフルエンザや他のウイルス性疾患と同じように、病原体に対するホストの反応のように思います。
- ◆以下のことに気づいたら、「肺炎」にしてはおかしい！と感じてください。

- 脈がそれほど速くない（比較的徐脈）
- 膿性痰が多くない（痰の色は目視で確認しましょう）
- 胸痛がない
- βラクタム系が効かない

レジオネラ肺炎で見られる肺以外の症状・徴候

- ◆ **意識障害、頭痛**：細菌性肺炎ではよっぽどの重症例でしかみられません。
 - ◆ **消化器症状**：特に下痢が特徴的、他に嘔吐も。
 - ◆ **肝機能障害**：特異的とは言えないが…。
 - ◆ **高CK血症**：細菌性肺炎でも激しい悪寒戦慄があると高値になるが、一般的には特異度の高い所見。
 - ◆ **低Na血症**：結構特異度が高い。
- ◆ これらのことに気づいたら、状況証拠を探しましょう。