

1

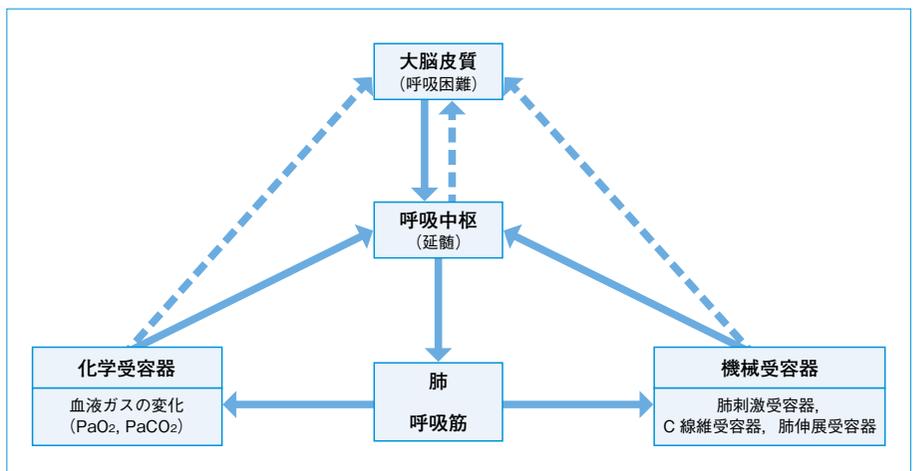
呼吸困難のメカニズム

呼吸困難とは、呼吸時の不快な感覚である。呼吸困難を一つの感覚として捉えた場合、他の感覚と同様に外的刺激が感覚受容器→求心性神経路→大脳皮質の特定領域という経路で伝えられ、呼吸困難という特異的な感覚が発生するものと考えられる。このような呼吸困難の発生には呼吸調節機構が密接に関連している。呼吸調節機構は、呼吸中枢を中心として生体の恒常性を保持するために働いている仕組みである。呼吸困難は、呼吸調節機構の恒常性維持機能に異常が生じた場合に、危険信号として働く役割を担っていると考えられる。呼吸調節機構内の異常は通常、呼吸調節系内に存在するさまざまな神経受容器によって感知され、その受容器からの信号は恒常性維持に不可欠なものとなっている。同時に、受容器からの信号は呼吸困難の発生に最も本質的な役割を果たしている。

1. 呼吸の調節機構

呼吸の調節機構を図1に示す。呼吸調節は、延髄を中心とする脳幹部の呼吸中枢で行われ、脊髄を介して横隔膜や肋間筋などの呼吸筋に情報が伝わり、呼吸運動を引き起こす。呼吸中枢は、呼吸運動の結果としての動脈血二酸化炭素分圧(PaCO_2)、動脈血酸素分圧(PaO_2)、pHを感知する中枢と末梢の化学受容器と、呼吸運動を感知する気道、肺、胸壁の機械受容器から情報を受け取り、その結果として呼吸中枢からの出力を呼吸筋に伝え、呼吸運動を引き起こす。さらに大脳皮質から呼吸中枢に対する随意調節も加わり、複雑な呼吸調節が営まれている。

図1 呼吸調節機構



(Bruera E, et al. Management of dyspnea. Principles and Practice of Palliative Care and Supportive Oncology, 2nd ed, Lippincott Williams & Wilkins, 2002; p358 を引用, 一部改変)

2. 呼吸困難の発生

1 呼吸困難の発生に関する受容器

呼吸困難は感覚であり、感覚受容器の刺激で発生する。以下の受容器が呼吸困難の発生に関与すると考えられている。

1) 機械受容器

(1) 迷走神経受容器

気道や肺には呼吸に影響するさまざまな受容器が存在し、その多くは肺迷走神経に支配されている。肺刺激受容器 (irritant receptor)^{*1}、C線維受容器^{*2}、肺伸展受容器 (stretch receptor)^{*3}などが代表的なものである。

肺刺激受容器やC線維受容器は、機械的刺激以外には、ヒスタミン、ブラジキニン、プロスタグランジンなどの物質で刺激されて、しばしば咳嗽や気管支収縮などを発生させ、呼吸困難の発生に最も関連する受容器と考えられている。一方、肺伸展受容器は肺伸展時（深呼吸時）などに強く興奮する受容器であり、その興奮は気管支拡張を起し、呼吸困難の発生に抑制的な役割を果たしていると考えられている。また、この受容器の活動の低下や抑制は、呼吸困難の発生に寄与すると考えられる。このように迷走神経受容器には呼吸困難の発生や増悪に関与する受容器と、逆にその緩和に関与する受容器の2つの性質の異なる受容器が混在している。

(2) 胸壁（筋、腱）受容器

ガス交換器である肺は胸壁によって覆われており、胸壁には呼吸筋、腱、肋骨が含まれ、これらの組織の中にも機械受容器は存在する。特に、肋間筋に密に存在する筋紡錘^{*4}という機械受容器の存在が知られており、これらの受容器が呼吸困難の発生に関与する可能性がある。

(3) 上気道受容器

鼻腔から喉頭に至る上気道には、圧、気流、機械的あるいは化学的刺激を感受することのできる受容器が存在する。呼吸・気道系に何らかの変化が生じた場合、これらの受容器活動の変化が呼吸困難の発生に関与する可能性がある。

2) 化学受容器

化学受容器は、中枢化学受容器と末梢化学受容器の2つに分類されている。このうち延髄に存在する「中枢化学受容器」は、主にPaCO₂の上昇によって刺激される。また、中枢化学受容器の興奮は呼吸中枢を刺激し、その結果として呼吸が亢進する。「末梢化学受容器」は総頸動脈分岐部に位置する頸動脈体 (carotid body) と、大動脈弓に存在する大動脈体 (aortic body) の存在が知られているが、大動脈体の役割は小さくあまり問題にされない。末梢化学受容器も中枢化学受容器と同様に動脈血液中のPaCO₂の上昇によって刺激されるが、PaCO₂による刺激効果は弱く、主にPaO₂の低下によって強く刺激される。化学受容器の刺激が呼吸中枢活動亢進を介して間接的に呼吸困難の発生に関与することは明らかになっているが、化学受容器の刺激が直接的に呼吸困難を発生させるか否かについての議論がある。

*1：肺刺激受容器 (irritant receptor)

気管や中枢気管支の気道上皮内に存在し、主に咳嗽反射に関わる受容器である。呼吸困難の増悪に関与し、さまざまな機械的刺激や化学的刺激（刺激性のガスやヒスタミンなどの化学物質など）で興奮するほか、肺の急激な収縮や膨張（早い深呼吸や気胸発症時）、肺コンプライアンスの低下でも興奮が起こる。

*2：C線維受容器

迷走神経無髄C線維はその末端が受容器になっており、肺毛細血管近傍や気道や咽頭の粘膜に存在する。間質のうっ血や肺水腫のような機械的刺激ならびにブラジキニンやセロトニンといった化学的刺激により興奮し、呼吸促進と呼吸困難を引き起こす。

*3：肺伸展受容器 (stretch receptor)

気道の平滑筋内に存在し、気道の圧変化を感知する受容器である。主に中心の太い気道に存在し、肺容量の増加に反応する。吸息とともに活動が増強し、吸息活動の抑制によって呼息への切り替えを促進する (Hering-Breuerの吸息抑制反射)。この受容器の興奮は、呼吸困難の発生を抑制すると考えられている。

*4：筋紡錘

呼吸筋の筋線維間にある筋紡錘は、呼吸以外にも骨格筋の運動を調節する器官であるが、肋間筋に密に存在し、呼吸運動が妨げられた時などに反射的に呼吸筋を収縮して運動を高める。ストレッチングやバイプレッション刺激によく反応する。

3) 呼吸運動出力を感知する中枢受容器

近年、呼吸困難の程度が呼吸中枢から呼吸筋への運動出力の程度に相関することが明らかにされた。これによって、呼吸中枢活動の変化を感受する中枢受容器の存在が想定されている。このような受容器 (central corollary discharge receptors) は、気道抵抗上昇や二酸化炭素負荷によって呼吸中枢活動が上昇した場合や意識的に呼吸中枢活動を上昇させた場合、この呼吸中枢活動の上昇を感知し、その情報を大脳皮質の感覚野に伝えることで呼吸困難の発生に関与するものと考えられている。

2 呼吸困難の発生のメカニズム

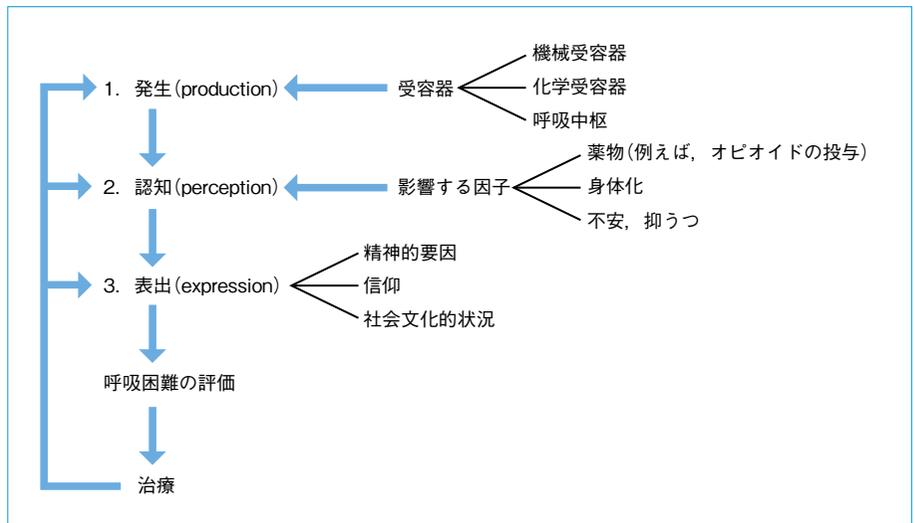
呼吸困難の発生のメカニズムに関しては、これまでも化学受容器関与説、気道内受容器説、呼吸筋長さ-張力不均衡説など、数多くの仮説が提唱されてきたが、いずれの仮説も呼吸困難の発生のメカニズムを説明するには不十分であった。仮説の一つは、中枢-末梢ミスマッチ説、あるいは出力-再入力ミスマッチ説と呼ばれている説であり、これは呼吸中枢から呼吸筋への運動指令 (出力) と受容器から入ってくる求心性の情報 (入力) との間に、解離あるいはミスマッチが存在する場合に呼吸困難が発生するという説である。つまり、呼吸困難はある一定量の換気を起こすのに、予想以上の大きい呼吸筋の活動が必要とされる時に生じるというものである。

3. 呼吸困難の発生、認知、表出のメカニズム

Bruera らによる呼吸困難の発生、認知、表出のメカニズムを図 2 に示す。呼吸困難は、身体的・生化学的異常によって発生する。認知は、薬物 (例えば、オピオイドの投与)、不安・抑うつ、身体化 (somatization)* によって影響される。これらの影響因子は、大脳皮質レベルで認知する症状の強さを増大、あるいは減少させる。

* : 身体化 (somatization)
人が心の不安や心理社会的ストレスを身体症状のかたちで訴えること。

図 2 呼吸困難の発生、認知、表出のメカニズム



[Bruera E, et al. Management of Dyspnea. Principles and Practice of Palliative Care and Supportive Oncology, 2nd ed, Lippincott Williams & Wilkins, 2002; pp357-71 より引用]

すなわち、同じように呼吸困難が発生しても、多くの因子により認知のされ方が異なる。そして、精神的要因、信仰、社会文化的状況は、さらに患者の呼吸困難の強さの表出の程度に影響する。このように呼吸困難の発生も認知も評価することができないため、患者の表出に基づき呼吸困難を評価する。

(小林 剛, 山口 崇)

【参考文献】

- 1) Manning HL, Schwartzstein RM. Pathophysiology of dyspnea. *N Engl J Med* 1995; 333: 1547-53
- 2) Nishino T. Physiological and pathophysiological implications of upper airway reflexes in humans. *Jpn J Physiol* 2000; 50: 3-14
- 3) Coleridge HM, Coleridge JCG. Reflexes evoked from tracheobronchial tree and lungs. Fishman AP, Cherniack NS, Widdicombe JG eds. *Handbook of Physiology, Sec 3: The Respiratory System, Vol. II: Control of Breathing, Part 2*, Bethesda, MD, American Physiological Society, 1986: pp395-429
- 4) Dyspnea. Mechanism, assessment, and management: a consensus statement. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 321-40
- 5) Sant'Ambrogio G. Information arising from the tracheobronchial tree of mammals. *Physiol Rev* 1982; 62: 531-69
- 6) Killian KJ, Gandevia SC, Summers E, Campbell EJM. Effect of increased lung volume on perception of breathlessness, effort, and tension. *J Appl Physiol* 1984; 57: 686-91
- 7) Meakins JM. The cause and treatment of dyspnea in cardiovascular diseases. *BMJ* 1923; 1: 1043
- 8) Guz A, Noble MIM, Eisele JH, Trenchard D. Experimental results of vagal block in cardiopulmonary disease. Porter R ed. *Breathing: Hering-Breuer Centenary Symposium*, London, J & A Churchill, 1970: pp315-36
- 9) Campbell EJM, Freedman S, Clark TJH, et al. The effect of muscular paralysis induced by tubocurarine on the duration and sensation of breath-holding. *Clin Sci* 1967; 32: 425-32
- 10) Schwartzstein RM, Manning HL, Weiss JW, et al. Dyspnea: a sensory experience. *Lung* 1990; 168: 185-99
- 11) Bruera E, et al. Management of dyspnea. Berger AM, Shuster JL, Von Roenn JH eds. *Principles and Practice of Palliative Care and Supportive Oncology*, 2nd ed, Lippincott Williams & Wilkins, 2002: pp357-71
- 12) Ripamonti C, Bruera E. Dyspnea: pathophysiology and assessment. *J Pain Symptom Manage* 1997; 13: 220-32
- 13) Doyle D, Hanks G, Cherny NI, Calman K eds. *Oxford Textbook of Palliative Medicine*, 3rd ed, New York, Oxford University Press, 2004
- 14) 西野 卓. 呼吸困難の生理. *日臨麻会誌* 2009; 29: 341-50
- 15) 呼吸困難. 工藤翔二, 中田紘一郎, 永井厚志, 他 編. *呼吸器専門医テキスト*, 東京, 南江堂, 2007; pp40-2
- 16) 異常呼吸. 工藤翔二, 中田紘一郎, 永井厚志, 他 編. *呼吸器専門医テキスト*, 東京, 南江堂, 2007; pp58-60
- 17) 呼吸調節. 日本呼吸器学会肺生理専門委員会 編. *臨床呼吸機能検査*, 第7版, 東京, メディカルレビュー社, 2008; pp122-9
- 18) 呼吸困難の評価. 日本呼吸器学会肺生理専門委員会 編. *臨床呼吸機能検査*, 第7版, 東京, メディカルレビュー社, 2008; pp198-204