

## 1

## 呼吸困難のメカニズム

呼吸困難とは、「呼吸の際に生じる不快な感覚という主観的な経験 (a subjective experience of breathing discomfort)」と定義されている (米国胸部学会, 2012 年)。呼吸困難は、他の一般的な感覚のように、ある一定の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知覚する、という単純な発生機序ではなく、複数の遠心性・求心性の刺激が複雑に関与して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。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: 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。

## 1 呼吸の調節機構

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 ( $\text{PaCO}_2$ )、動脈血酸素分圧 ( $\text{PaO}_2$ )、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。

## 2 呼吸困難の発生

## ① 呼吸困難の発生に関与する受容器 (図 1)

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。

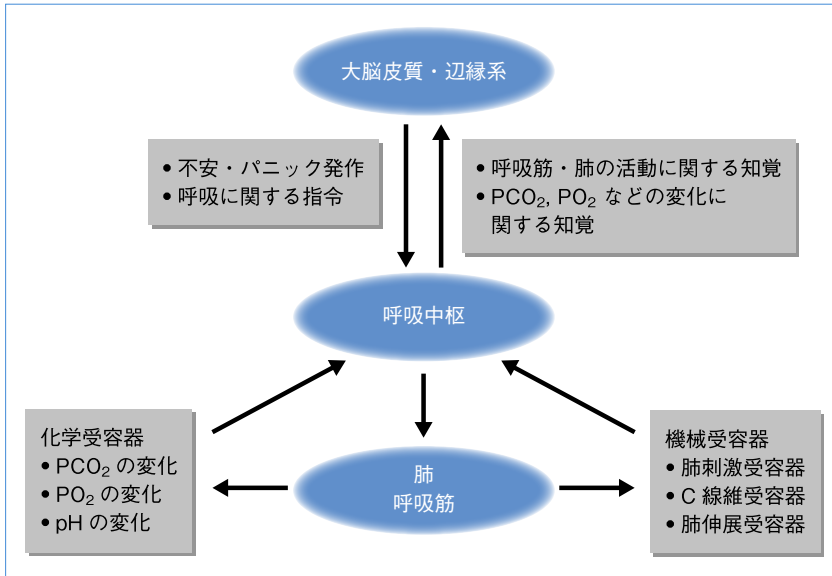
## 1) 機械受容器

## (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)<sup>\*1</sup>、C 線維受容器<sup>\*2</sup>、肺伸展受容器 (stretch receptor)<sup>\*3</sup>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こし、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

図1 呼吸困難の発生に關する刺激伝達



〔山口 崇. 症状マネジメント：呼吸困難. Hospitalist 2014; 2-4: 913-23 より引用〕

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關する受容器と、逆にその緩和に關する受容器の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\*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關する可能性がある。

## (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關する可能性がある。

## 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 PaCO<sub>2</sub> 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 PaCO<sub>2</sub> の上昇によって刺激されるが、PaCO<sub>2</sub> による刺激効果は弱く、主に PaO<sub>2</sub> 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關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。

### \*：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ブレー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

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なっている。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。また、呼吸困難発生時に前部島皮質・帯状回・扁桃体などの大脳皮質辺縁系が活性化されることが機能的脳画像検査により確認されている。大脳皮質辺縁系は不安や情動に関与することが知られているが、呼吸困難の発生にもこの領域が関与すると考えられている。

## 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。呼吸に関わる受容器からさまざまな求心性刺激が呼吸中枢に伝わり、その刺激に対して中枢から呼吸筋への呼吸運動のコマンドが出力される。これが呼吸の調整に関する基本的なメカニズムである。さらにこのコマンドに対しての応答としての呼吸運動が同じ受容器により知覚され、中枢へフィードバックを行っていると考えられている。この中枢からのコマンド出力に見合った呼吸運動が起こる限り呼吸困難が発生しないが、コマンドと応答の間にミスマッチが起こると「呼吸困難」という感覚が発生する、という考えが呼吸困難発生のメカニズムの有力な仮説となっている。さらに、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、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。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。

(山口 崇)

### 【参考文献】

- 1) Parshall MB, Schwartzstein RM, Adams L, et al. An official American Thoracic Society statement: update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: 435-52
- 2) Burki NK. Mechanisms of dyspnea. *Chest* 2010; 138: 1196-201
- 3) Nishino T. Dyspnoea: underlying mechanisms and treatment. *Br J Anaesth* 2011; 106: 463-74

\* : 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。