

表1 呼気終末呼気 PCO_2 モニター (PET_{CO_2}) および経皮的 PCO_2 モニター (Ptc_{CO_2}) の正確さを比較するために行われた Bland-Altman 解析の報告

発表者(文献)	Tobias ³²⁾	Oshibuchi ³³⁾	Tingay ³⁴⁾	Hirabayashi ³⁵⁾	Xue ³⁶⁾
対象	呼吸不全の幼児	開胸肺切除手術症例	新生児(搬送中)	成人手術症例 Study 1: 人工呼吸器 使用 Study 2: 自発呼吸	腹腔鏡手術症例
症例(サンプル)数	25例(100)	26例(130)	21例	Study 1: 15例(60) Study 2: 24例(24)	16例(48)
PET_{CO_2} と Paco_2 の間の 95% 一致限界 ($\pm 1.96 \text{ SD}$)	$\pm 9.82 \text{ mmHg}$	$\pm 8.0 \text{ mmHg}$ (one-lung ventilation). $\pm 9.0 \text{ mmHg}$ (two-lung ventilation)	$\pm 14.4 \text{ mmHg}$	Study 1: $\pm 6.4 \text{ mmHg}$ Study 2: $\pm 9.6 \text{ mmHg}$	$\pm 6.9 \text{ mmHg}$
Ptc_{CO_2} と Paco_2 の間の 95% 一致限界 ($\pm 1.96 \text{ SD}$)	$\pm 4.61 \text{ mmHg}$	$\pm 4.9 \text{ mmHg}$ (one-lung ventilation). $\pm 8.4 \text{ mmHg}$ (two-lung ventilation)	$\pm 10.4 \text{ mmHg}$	Study 1: $\pm 4.7 \text{ mmHg}$ Study 2: $\pm 8.0 \text{ mmHg}$	$\pm 6.3 \text{ mmHg}$
結論	Ptc_{CO_2} のほうが PET_{CO_2} より正確	Ptc_{CO_2} のほうが PET_{CO_2} より正確	Ptc_{CO_2} のほうが PET_{CO_2} より正確	Ptc_{CO_2} のほうが PET_{CO_2} より正確	Ptc_{CO_2} のほうが PET_{CO_2} より正確

う評価には違和感を覚える。

なお、小児科領域においては Harrison らが動脈血と毛細血管血との比較で、 PCO_2 および pH について Bland-Altman 解析を行っている¹⁶⁾。 PCO_2 についての 95% 一致限界 ($\pm 1.96 \text{ SD}$) は $\pm 4.5 \text{ mmHg}$ 、pH についてのそれは ± 0.032 であり、いずれも临床上問題とならない大きさであり、毛細血管血の PCO_2 、pH は血行動態の安定した中等度以下の肺疾患患者では特に有用であろうとしている。ちなみに Bias は毛細血管血 PCO_2 が Paco_2 より 1.6 torr 高く、毛細血管血 pH が pHa よりも 0.009 低かったと報告された。

3. 動脈血二酸化炭素分圧 (Paco_2) vs. 非侵襲的二酸化炭素モニター (経皮的もしくは呼気終末呼気 PCO_2 モニター)

Paco_2 に代わる非侵襲的検査法として呼気終末 PCO_2 (end-tidal PCO_2 ; PET_{CO_2}) モニターあるいは経皮的 PCO_2 (transcutaneous PCO_2 ; Ptc_{CO_2}) モニターが主として麻酔科において用いられている^{28~38)}。これら代替検査法の正確さの検証は Bland-Altman 解析により行われており、 PET_{CO_2} については Paco_2 との比較で 95% 一致限界 ($\pm 1.96 \text{ SD}$) が $\pm 1.8 \text{ mmHg}$ ²⁸⁾、 $\pm 24.8 \text{ mmHg}$ ²⁹⁾ など様々な大きさで報告されている。 PET_{CO_2} は正常肺機能を有する被検者では正確に Paco_2 を反映するが、様々

な肺疾患を有する被検者では生理学的死腔やシャントがあるなどして換気血流比不均等分布が生じ Paco_2 との差が大きくなり不正確な代替検査になるとされる^{30, 31)}。そして Ptc_{CO_2} に関しては Paco_2 との間の 95% 一致限界を、 PET_{CO_2} と Paco_2 との間の 95% 一致限界と比較する報告が数多く行われ(表 1)、それらすべての報告において PET_{CO_2} に対する Ptc_{CO_2} の優位性が示されている^{32~36)}。しかしながら、一方で Ptc_{CO_2} は信頼できるものではなく、 Paco_2 に置き換えることはできないとする報告も複数ある^{37, 38)}。Nishiyama らは成人手術患者に TCM4 (Radiometer 社製) を使用し Ptc_{CO_2} を測定したところ、電極が 43°C 以上にならなければ検査データの Paco_2 との間の Bias および 95% 一致限界が非常に大きく、また測定値が安定するまで最低 150 秒かかったと報告した³⁷⁾。そして、たとえその至適条件で測定された Ptc_{CO_2} でも依然大きな 95% 一致限界 (\pm 約 9 mmHg) を呈し、 Ptc_{CO_2} は Paco_2 の代用にはならないだろうと報告した³⁷⁾。また Aliwalas らは人工呼吸器を使用されている早期産重症小児患者において Ptc_{CO_2} と Paco_2 との比較で大きな 95% 一致限界 (\pm 約 24 mmHg) を認めたと報告し、 Ptc_{CO_2} を Paco_2 に置き換えることはできないとした³⁸⁾。現時点では正確さにおいては Ptc_{CO_2} が最も

表2 右心カテーテルとドプラエコーによる収縮期肺動脈圧測定値を比較したBland-Altman解析の報告

発表者(文献)	Fisher ⁴⁰⁾	Kim ⁴¹⁾	Swanson ⁴²⁾	Rich (Part I) ⁴³⁾	Rich (Part II, 同時検査) ⁴³⁾
対象	様々な肺高血圧患者	肝移植候補者	肺高血圧が疑われた特発性肺線維症	肺高血圧が疑われた症例	同左
症例数	59	74	40	160	23
心カテとエコーがどれだけ時間的に離れていたか	1時間以内に両検査を実施	0~399日	2週間以内に両検査を実施	30日以内に両検査を実施	両検査を同時に実施
RA圧の決定方法	5, 10, 15, 20 mmHgを下大静脈(IVC)径と呼吸性変動により	5, 10, 14 mmHgをIVC充満度により(具体的に明記されず)	4, 10, 14, 20 mmHgをIVC径と呼吸性変動により	2.5, 7.5, 12.5, 17.5 mmHgをIVC径と呼吸性変動により	同左
95%一致限界(±1.96 SD)	±39.4 mmHg	±31.6 mmHg	±27.4 mmHg	±36.4 mmHg	±36.4 mmHg
差のばらつき判定	非常に大きい	非常に大きい	非常に大きい	非常に大きい	非常に大きい
有用性	Limited	Limited	Limited	Limited	Limited

推奨されるべき $Paco_2$ の非侵襲的代替検査ということになるが、長時間連続して使用すると低温火傷を起こす危険もあり³⁷⁾、普及には相当なハードルがあるようである。

4. 右心カテーテル vs. ドプラ心エコーによる収縮期肺動脈圧

近年肺高血圧に対する薬物療法の治療成績が向上しており、治療対象となる肺高血圧の早期発見が重要になってきている³⁹⁾。Fisherら⁴⁰⁾、Kimら⁴¹⁾、Swansonら⁴²⁾、Richら⁴³⁾はドプラ心エコーにより推定した収縮期肺動脈圧(pulmonary arterial pressure; PAP)と、右心カテーテルにより直接的に測定した収縮期肺動脈圧とを比較するBland-Altman解析を行った(表2)。ドプラ心エコーによる収縮期肺動脈圧推定については、彼らは推定右房圧(right atrial pressure; RAP)に三尖弁逆流速度(v)からベルヌイの定理により算出される圧較差($4v^2$)を加えること($PAP = RAP + 4v^2$)により最高右室圧(すなわち肺動脈弁狭窄がない場合の収縮期肺動脈圧)を算出している^{39, 44)}。右房圧の推定方法が異なるものの、原理は同じである。報告された95%一致限界はそれぞれ±39.4 mmHg, ±31.6 mmHg, ±27.4 mmHg, ±36.4 mmHgとすべて非常に大きかった。特にRichらは右心カテーテル検査とドプラ心エコーを同時に行っているが、やはり95%一致限界は

非常に大きかった(±36.4 mmHg)⁴³⁾。

右房圧の推定方法が報告者により様々に異なっていることは意外であったが、一貫して言えることはドプラ心エコーによる推定収縮期肺動脈圧と、右心カテーテルにより直接的に測定した収縮期肺動脈圧との差のばらつき(95%一致限界)が非常に大きいということである。したがって、すべての報告においてドプラ心エコーによる推定収縮期肺動脈圧は不確実で注意すべきものとされ、ドプラ心エコーはスクリーニングとしてあるいは心疾患の有無を評価するため以外の目的での使用は推奨されないとされた^{40~43, 45)}。Fisherらは±10 mmHg以上の誤差が48%の症例において認められたと報告した⁴⁰⁾。European Society of Cardiology および European Respiratory Society のガイドラインでは、肺高血圧の疑われるすべての症例に対し心エコー検査は行われるべきであるが、軽症で無症状の肺高血圧をドプラ心エコーによる推定値でスクリーニングすることは不適切と記載されている³⁹⁾。

正確さの比較

SpO_2 と静脈血 pH(動脈血との Bias 約 0.03 を考慮)、静脈血 $[HCO_3^-]$ (動脈血との Bias 約 1.2 mmol/l を考慮)については正確性の高い代替検査といえるが(また $PtccO_2$ についてはかなり正

表3 呼吸器内科における代替検査の正確さ・有用性の比較

発表者 (文献)	Bland ²⁾	Umeda ¹⁸⁾	Umeda ¹⁸⁾	Umeda ¹⁸⁾	Kelly ¹⁴⁾	Hirabayashi (Study 2) ³⁵⁾	Hirabayashi (Study 2) ³⁵⁾	Rich ⁴⁴⁾
代替検査	SpO ₂ (vs. SaO ₂)	もともと利用することを考慮されていないが PVO ₂ (vs. Pao ₂)	PvCO ₂ (vs. Paco ₂)	pHv (vs. pHa)	静脈血 [HCO ₃ ⁻] (vs. 動脈血 [HCO ₃ ⁻])	PETCO ₂ (vs. Paco ₂)	PtCO ₂ (vs. Paco ₂)	ドプラエコーによる収縮期肺動脈圧 (vs 右心カテ)
95% 一致 限界 (±1.96 SD)	±2.35%	±51.4 mmHg	±15.0 mmHg	±0.094	±3.93 mmol/l	±9.6 mmHg	±8.0 mmHg	±36.4 mmHg
差のばらつき判定	小さい	非常に大きい	大きく、臨床で無視できない(報告者により異なる)	小さい	小さい(臨床で問題になる大きさとはいえない)	大きく、臨床で無視できない	PETCO ₂ より小さい	非常に大きい
有用性	Good	Bad (out of question)	Limited	Good	Good	Limited	Fairly good	Limited

確性の高い代替検査と言えそうであるが), 他の代替検査法については測定値と真値との差のばらつきが大きく正確性が低いため限られた目的にのみ使用されるべきものであると考えられた(表3)。特にドプラエコーによる収縮期肺動脈圧は、大きいと言わざるをえない不正確さが認められ注意が必要である。

SpO₂とPvCO₂, pHvを用いて動脈血液ガス分析の代用とする方式においては, 手指運動後や未治療の過換気がある場合, あるいは手指血行が不良の場合には, 正確な動脈血液ガス分析の推定をすることが困難なことが報告されている^{6-8, 18)}。一方PETCO₂は肺内病変があると不正確になるなど, 各検査法により正確性を左右する因子は異なる。また, ドプラエコーによる収縮期肺動脈圧推定は, 肺高血圧のスクリーニングとして有効とされているが, その推定値の信頼性は十分とは言えず, シルデナフィルやボセンタンなどによる治療開始前には右心カテーテルを行うことがガイドラインなどで推奨されている^{39, 45)}。

今回調査した呼吸器内科領域の代替検査法の正確さに関し優劣の順位を付けてみると(被検者のプロフィールにもよるが), SpO₂≒pHv>静脈血[HCO₃⁻]>PtCO₂>PETCO₂>PvCO₂>ドプラエコーによる収縮期肺動脈圧ということになるので

はないかと考えられた。

おわりに

1980年代に既に英文誌で紹介されていたBland-Altman解析につき概説した。また呼吸器内科における代替検査法の有用性をBland-Altman解析で検証した文献の調査を行い, 代替検査法の正確さを比較した。われわれが2008年に発表した静脈血液ガス分析に関する論文をAmerican Journal of Emergency Medicine誌に投稿した際, 査読者からBland-Altman解析を使用するよう指摘されたが, これを記した統計の成書(本邦で出版されたもの)は, 本稿執筆中に至るまで見出し得なかったことを付け加えておく。今後も患者にやさしい非侵襲的な代替検査法が開発されていくであろう。その際, Bland-Altman解析によりその正確性が検証されることが必要であり, また実際に行われることが予想される。本稿で行われたような95%一致限界(±1.96SD)の比較は, 新たな代替検査法をよりよく理解するための手段になりうると考えられる。

文 献

- 1) Altman DG, Bland JM: Measurement in medicine: the analysis of method comparison studies. Statisti-

- cian 32:307-317, 1983
- 2) Bland JM, Altman DG: Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1(8476):307-310, 1986
 - 3) Bland JM, Altman DG: Comparing methods of measurement: why plotting difference against standard method is misleading. *Lancet* 346:1085-1087, 1995
 - 4) Chiappini F, Fuso L, Pistelli R: Accuracy of a pulse oximeter in the measurement of the oxyhaemoglobin saturation. *Eur Respir J* 11:716-719, 1998
 - 5) Carone M, Patessio A, Appendini L, et al: Comparison of invasive and noninvasive saturation monitoring in prescribing oxygen during exercise in COPD patients. *Eur Respir J* 10:446-451, 1997
 - 6) Hanning CD, Alexander-Williams JM: Pulse oximetry: a practical review. *BMJ* 311:367-370, 1995
 - 7) Lawson D, Norley I, Korbon G, et al: Blood flow limits and pulse oximeter signal detection. *Anesthesiology* 67:599-603, 1987
 - 8) Morris RW, Nairn M, Torda TA: A comparison of fifteen pulse oximeters. Part I: A clinical comparison; Part II: A test of performance under conditions of poor perfusion. *Anaesth Intensive Care* 17:62-73, 1989
 - 9) Edvinsson ML, Andersson SE, Xu CB, et al: Cigarette smoking leads to reduced relaxant responses of the cutaneous microcirculation. *Vasc Health Risk Manag* 4:699-704, 2008
 - 10) Rosychuk RJ, Hudson-Mason A, Eklund D, et al: Discrepancies between arterial oxygen saturation and functional oxygen saturation measured with pulse oximetry in very preterm infants. *Neonatology* 101:14-19, 2012
 - 11) Wilson BJ, Cowan HJ, Lord JA, et al: The accuracy of pulse oximetry in emergency department patients with severe sepsis and septic shock: a retrospective cohort study. *BMC Emergency Medicine* 10:9, 2010
 - 12) Smatlak P, Knebel AR: Clinical evaluation of noninvasive monitoring of oxygen saturation in critically ill patients. *Am J Crit Care* 7:370-373, 1998
 - 13) Kelly AM, McAlpine R, Kyle E: Venous pH can safely replace arterial pH in the initial evaluation of patients in the emergency department. *Emerg Med J* 18:340-342, 2001
 - 14) Kelly AM, McAlpine R, Kyle E: Agreement between bicarbonate measured on arterial and venous blood gases. *Emerg Med Australas* 16:407-409, 2004
 - 15) Rang LCF, Murray HE, Wells GA, et al: Can peripheral venous blood gases replace arterial blood gases in emergency department patients? *CJEM* 4:7-15, 2002
 - 16) Harrison AM, Lynch JM, Dean JM, et al: Comparison of simultaneously obtained arterial and capillary blood gases in pediatric intensive care unit patients. *Crit Care Med* 25:1904-1908, 1997
 - 17) McGillivray D, Ducharme FM, Charron Y, et al: Clinical decisionmaking based on venous versus capillary blood gas values in the well-perfused child. *Ann Emerg Med* 34:58-63, 1999
 - 18) Umeda A, Kawasaki K, Abe T, et al: Hyperventilation and finger exercise increase venous-arterial PCO₂ and pH differences. *Am J Emerg Med* 26:975-980, 2008
 - 19) Kelly AM, Kyle E, McAlpine R: Venous pCO₂ and pH can be used to screen for significant hypercarbia in emergency patients with acute respiratory disease. *J Emerg Med* 22:15-19, 2002
 - 20) Malatesha G, Singh NK, Bharija A, et al: Comparison of arterial and venous pH, bicarbonate, PCO₂ and PO₂ in initial emergency department assessment. *Emerg Med J* 24:569-571, 2007
 - 21) Lim BL, Kelly AM: A meta-analysis on the utility of peripheral venous blood gas analyses in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in the emergency department. *Eur J Emerg Med* 17:246-248, 2010
 - 22) Brandenburg MA, Dire DJ: Comparison of arterial and venous blood gas values in the initial emergency department evaluation of patients with diabetic ketoacidosis. *Ann Emerg Med* 31:459-465, 1998
 - 23) Ma OJ, Rush MD, Godfrey MM, et al: Arterial blood gas results rarely influence emergency physician management of patients with suspected diabetic ketoacidosis. *Acad Emerg Med* 10:836-841, 2003
 - 24) Herrington WG, Nye HJ, Hammersley MS, et al: Are arterial and venous samples clinically equivalent for the estimation of pH, serum bicarbonate and potassium concentration in critically ill patients? *Diabet Med* 29:32-35, 2012
 - 25) Kelly AM, Kerr D, Middleton P: Validation of venous pCO₂ to screen for arterial hypercarbia in patients with chronic obstructive airways disease. *J Emerg Med* 28:377-379, 2005
 - 26) Ibrahim I, Ooi SB, Yiong Huak C, et al: Point-of-care bedside gas analyzer: limited use of venous pCO₂ in emergency patients. *J Emerg Med* 41:117-123, 2011
 - 27) Koul PA, Khan UH, Wani AA, et al: Comparison and agreement between venous and arterial gas analysis in cardiopulmonary patients in Kashmir valley of the Indian subcontinent. *Ann Thorac Med* 6:33-37, 2011
 - 28) Tobias JD, Flanagan JFK, Wheeler TJ, et al: Noninvasive monitoring of end-tidal CO₂ via nasal cannulas in spontaneously breathing children during the perioperative period. *Crit Care Med* 22:1805-1808, 1994
 - 29) Law GTS, Wong CY, Kwan CW, et al: Concordance between side-stream end-tidal carbon dioxide and arterial carbon dioxide partial pressure in respiratory service setting. *Hong Kong Med J* 15:440-446, 2009

- 30) Liu S-Y, Lee T-S, Bongard F: Accuracy of capnography in nonintubated surgical patients. *Chest* 102: 1512-1515, 1992
- 31) Whitesell R, Asiddao C, Gollman D, et al: Relationship between arterial and peak expired carbon dioxide pressure during anesthesia and factors influencing the difference. *Anesth Analg* 60: 508-512, 1981
- 32) Tobias JD, Meyer DJ: Noninvasive monitoring of carbon dioxide during respiratory failure in toddlers and infants: end-tidal versus transcutaneous carbon dioxide. *Anesth Analg* 85: 55-58, 1997
- 33) Oshibuchi M, Cho S, Hara T, et al: A comparative evaluation of transcutaneous and end-tidal measurements of CO₂ in thoracic anesthesia. *Anesth Analg* 97: 776-779, 2003
- 34) Tingay DG, Stewart MJ, Morley CJ: Monitoring of end tidal carbon dioxide and transcutaneous carbon dioxide during neonatal transport. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 90: F523-F526, 2005
- 35) Hirabayashi M, Fujiwara C, Ohtani N, et al: Transcutaneous PCO₂ monitors are more accurate than end-tidal PCO₂ monitors. *J Anesth* 23: 198-202, 2009
- 36) Xue Q, Wu X, Jin J, et al: Transcutaneous carbon dioxide monitoring accurately predicts arterial carbon dioxide partial pressure in patients undergoing prolonged laparoscopic surgery. *Anesth Analg* 111: 417-420, 2010
- 37) Nishiyama T, Nakamura S, Yamashita K: Effects of the electrode temperature of a new monitor, TCM4, on the measurement of transcutaneous oxygen and carbon dioxide tension. *J Anesth* 20: 331-334, 2006
- 38) Aliwalas LLD, Noble L, Nesbitt K, et al: Agreement of carbon dioxide levels measured by arterial, transcutaneous and end tidal methods in preterm infants ≤ 28 weeks gestation. *J Perinatol* 25: 26-29, 2005
- 39) Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, et al: Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 30: 2493-2537, 2009
- 40) Fisher MR, Forfia PR, Chamera E, et al: Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 179: 615-621, 2009
- 41) Kim WR, Krowka MJ, Plevak DJ, et al: Accuracy of Doppler echocardiography in the assessment of pulmonary hypertension in liver transplant candidates. *Liver Transpl* 6: 453-458, 2000
- 42) Swanson KL, Utz JP, Krowka MJ, et al: Doppler echocardiography-right heart catheterization relationships in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and suspected pulmonary hypertension. *Med Sci Monit* 14: CR177-182, 2008
- 43) Rich JD, Shah SJ, Swamy RS, et al: Inaccuracy of Doppler echocardiographic estimates of pulmonary artery pressures in patients with pulmonary hypertension: Implications for clinical practice. *Chest* 139: 988-993, 2011
- 44) Yock PG, Popp RL: Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. *Circulation* 70: 657-662, 1984
- 45) Paterson I, Michelakis ED: The role of Doppler echocardiography in pulmonary artery hypertension: The importance of proving the obvious. *Chest* 139: 973-975, 2011

MEDICAL BOOK INFORMATION

医学書院

ティアニー先生のベスト・パール

著 ローレンス・ティアニー
 訳 松村正巳

●A5 頁146 2011年
 定価2,625円(本体2,500円+税5%)
 [ISBN978-4-260-01465-6]

米国の臨床現場には、指導医—研修医の間で語り継がれてきた、数多くの「臨床の知恵」がある。それらは、暗記で済むくらいの短いフレーズにまとめられるとき、「パール」(clinical pearl)と呼ばれる。本書では、「パールの神様」として知られるローレンス・ティアニー氏が「ベスト・パール117」を厳選し、それぞれに解説を加えた(全ページ和英併記)。ティアニー氏、渾身の書下ろし!

低酸素血症の成因
肺胞低換気

岡田 泰昌 梅田 啓

救急医学 2012年2月 第36巻第2号 通巻第434号

へるす出版

I 呼吸生理学のエッセンス

低酸素血症の成因
肺胞低換気

Alveolar hypoventilation

岡田 泰昌*
Yasumasa Okada梅田 啓**
Akira Umeda

◆key words：呼吸中枢，中枢呼吸化学受容，末梢神経障害，呼吸筋，呼吸困難感

はじめに

低酸素血症は，低酸素ガス吸入による場合を除けば，すなわち生体側にその原因がある場合には，肺内でのガス交換障害あるいは換気量低下（低換気）に伴って出現する。ガス交換にかかわる肺胞レベルでの換気量（肺胞換気量： \dot{V}_A ）は，動脈血二酸化炭素分圧（ P_{aCO_2} ）と二酸化炭素排出量（ \dot{V}_{CO_2} ）との間で以下の式で定義される関係を有する。

$$P_{aCO_2}(\text{mmHg}) = 0.863 \times \dot{V}_{CO_2}(\text{ml/min}) / \dot{V}_A(\text{l/min})$$

生体は，その呼吸調節機構が正常であれば，発熱や運動などで \dot{V}_{CO_2} が増加してもただちに \dot{V}_A を増やして P_{aCO_2} を常に一定の範囲内（37～43mmHg）に維持する機構を有している。したがって，少なくとも覚醒時には，二酸化炭素吸入や息こらえをしない限り， P_{aCO_2} の上昇（45mmHg以上の状態）は起こらない。 P_{aCO_2} が持続して高値を呈した状態は，換気の調節が不十分で \dot{V}_A が相対的に不足している病的な状態として肺胞低換気とよばれる。ただし，ここで \dot{V}_A は解剖学的な意味での肺胞レベルでの換気量ではなく，上記の式を変形することにより，

$$\dot{V}_A = 0.863 \times \dot{V}_{CO_2} / P_{aCO_2}$$

と表されるもの，すなわち，純粋に機能的かつ概念的な指標にすぎないことに留意する必要がある。したがって，肺全体では解剖学的な意味での肺胞には十分量の換気が維持されていたとしても，疾患肺で血流の悪い（高い換気血流比の）肺胞の割合が多くなるパターンの換気血流比不均等分布によっても P_{aCO_2} は高値を呈し¹⁾，そのような例も上記の定義に

よって肺胞低換気とされる。本稿では，個体全体の換気量（分時換気量： \dot{V}_E ）が低下する場合を中心に解説を行うが，まず健常人における換気維持の生理機構を概観し，そのうえで換気維持機構の異常として出現する肺胞低換気について，出現機序，病態生理を解説する。

換気維持の生理機構

意識的に息を止めたり，過換気をしたりと，ヒトは随意的に呼吸状態を変化させることができるが，健常人では意識をしなくても睡眠中も含め常に自律的な換気，呼吸活動が行われ，それによって生命が維持されている。この自律的な呼吸リズムは，延髄を中心とする下部脳幹内に存在する呼吸神経回路網によってその形成と維持がなされており，下部脳幹内で呼吸神経回路網が分布する領域は呼吸中枢とよばれる。呼吸中枢の構成と機能については，主にラット，マウスから摘出した *in vitro* 脳幹標本で詳細な解析がなされているが，延髄腹外側部の網様体に存在する pre-Bötzinger complex とよばれる領域が，呼吸リズム形成において重要な働きをしていると考えられている。*in vivo* 状態，すなわち生体内では，延髄腹側で左右対称に pre-Bötzinger complex を中心として縦方向に分布する延髄腹側呼吸ニューロン群（ventral respiratory group；VRG），橋の吻外側部に位置する結合腕傍核（parabrachial nucleus）および Kölliker-Fuse 核よりなる橋呼吸ニューロン群（pontine respiratory group；PRG）が，相互に結合して大規模な呼吸ニューロンネットワークを構成している^{2)～5)}。

呼吸ニューロンはさまざまなタイプに分類されるが，各タイプのニューロンは呼吸周期に伴う発火パターン，細胞の膜特性が，また，ニューロン間の機

* 独立行政法人国立病院機構村山医療センター内科
医長・臨床研究センター電気生理学研究室室長

** 国際医療福祉大学塩谷病院呼吸器内科教授

能的・解剖学的結合様式が詳細に解析されてきた。それらの解析結果に基づき、呼吸リズムは延髄VRG、とくにpre-Bötzinger complexのペースメーカーニューロンが中心になって形成される「ペースメーカー説」、橋PRGおよび延髄VRGなどの呼吸ニューロン間の興奮系と抑制系よりなるネットワーク機構により形成される「ネットワーク説」が提唱されてきたが、これらの説はともに明確な実験的証明を欠き、さらに、どちらの説とも矛盾する実験結果も報告されており、呼吸リズム形成の詳細な機序はいまだ解明されていない^{2)~4)}。

脳幹部呼吸ニューロン群へは、とくに覚醒時には、視床下部から下降性の神経促進性ドライブ (central command) が投射し、呼吸神経出力 (motor command) を増強する。脳幹部呼吸ニューロン群の働きにより形成された motor command は、脳幹部の各運動ニューロンから舌咽神経、迷走神経、舌下神経を介して上気道開大筋を駆動し、吸息時に上気道を開大、緊張させると同時に、脊髄呼吸運動ニューロン (横隔神経運動ニューロン、外肋間筋運動ニューロンなど) から横隔神経、肋間神経などの末梢神経を介して吸息性神経出力として横隔膜、外肋間筋などの吸息筋を駆動する。吸息筋の収縮により胸郭が拡がり、胸腔内がより陰圧になると、外気が上気道、下気道を通して肺内へ入り、肺胞でガス交換が行われる。呼息は、安静時には、主に胸郭、肺の弾性収縮圧による受動的な収縮によりなされる。

このような肺におけるガス交換の結果を反映する動脈血ガス組成は、中枢および末梢化学受容器で感知され、呼吸中枢へ伝えられて呼吸出力のフィードバック制御がなされる。すなわち、動脈血酸素分圧 (P_{aO_2}) は主に頸動脈小体で感知され、 P_{aCO_2} と pH は延髄腹側最表層部にある中枢化学受容器で感知され、それぞれが至適レベルに近づくよう呼吸数、一回換気量が刻々と調節されている⁶⁾。肺、胸郭に存在する機械受容器は、それぞれが各呼吸サイクル中の肺、胸郭の動きをリアルタイムで感知し、実現された換気の大さ、パターン、タイミングが、下部脳幹部から上行して高位中枢でモニターされた motor command のコピー信号 (motor command collorary discharge) における換気の大さ、パターン、タイミングとそれぞれ一致しているかを比較し、そのズレがある程度以上大きくなると呼吸困難感として知覚される。呼吸困難感が知覚されると、視床下部から下部脳幹部へフィードバックされる central command の増強を介して呼吸神経出力を是正

するよう下部脳幹部呼吸ニューロン群の機能が調節される (図1)⁷⁾。

低換気の出現機構

低換気は、図1で示した換気維持機構のどの部分が障害されても起こり得る⁸⁾⁹⁾。胸郭、気道、肺などの呼吸抵抗が増大した場合、急性期には呼吸努力により換気量が維持されるが、それら機械的負荷と motor command 亢進が長期間持続すると、やがて呼吸筋疲労などのため、高位中枢~下部脳幹部は呼吸仕事量と呼吸困難感を小さくし、脳がもっとも楽に感じるよう定常状態下での換気レベルをリセットしてしまい、その結果、持続的な低換気状態が出現する¹⁰⁾。この考え方を図2に模式的に示す。以下に各部位の機能障害による低換気出現機構を解説する。

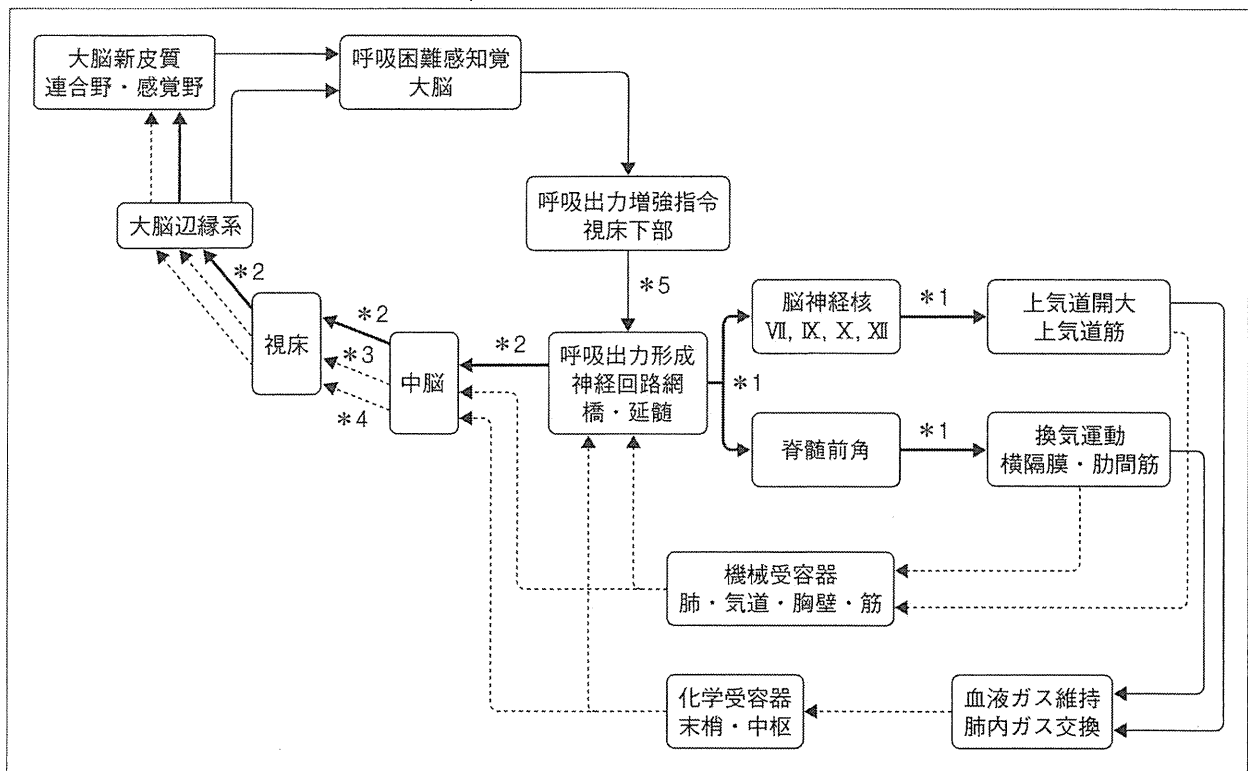
1. 視床下部から下部脳幹部呼吸ニューロン群への呼吸促進性ドライブ減少

オレキシン作動性ニューロンなどを介する視床下部から下部脳幹部呼吸ネットワークへの呼吸促進性神経ドライブである central command は、恐怖や精神的緊張などの情動や運動に伴って増強するが、逆に、覚醒レベル、意識レベルの低下に伴い減弱する。健常人でも睡眠時には central command が減少するため、覚醒時に比し換気量が減少し、 P_{aCO_2} は数 mmHg 程度上昇する。視床下部の障害は、安静時低換気および運動時の呼吸増強応答減弱の原因となり得る¹¹⁾¹²⁾。

2. 脳幹部呼吸中枢の機能障害

下部脳幹部は、自律的な呼吸神経活動の中核部で、この部位が出血、梗塞など血液循環障害、腫瘍、外傷、変性疾患、感染症などにより機能障害を起こすと、呼吸数減少、一回換気量減少、失調性呼吸などを伴い、換気量が減少する¹³⁾。催眠鎮静薬、抗不安薬、麻薬などの薬剤や過度の飲酒は、呼吸中枢機能を抑制し、覚醒時およびとくに睡眠時の低換気を惹起し得る¹³⁾。

延髄腹側最表層部で転写因子 PHOX2B 陽性のニューロンは中枢呼吸化学受容のリセプター細胞と考えられているが、PHOX2B 陽性細胞の機能異常、欠如を示す個体は、先天性中枢性肺泡低換気症候群 (congenital central hypoventilation syndrome; CCHS) とよばれ、二酸化炭素換気応答がきわめて低下しており、高度の低換気を呈する¹⁴⁾。これら先



自律的呼吸神経出力 (motor command) *1は、下部脳幹内の呼吸神経回路網により形成され、顔面・舌咽・迷走・舌下の各脳神経を介し上気道の開存性を規定するとともに、脊髄運動核へ投射されて横隔膜などの呼吸筋を駆動する。motor commandは、同時にそのコピー情報が呼吸努力の程度を反映する情報 (motor command corollary discharge) *2として、上行性に中脳・視床を経て大脳辺縁系・大脳新皮質 (感覚野・連合野) へも投射される。換気運動出力の実現度は、肺の膨張収縮度、胸壁・呼吸筋の収縮伸展度、気道の通過気流、体液化学組成からモニターされ、下部脳幹部へ伝達され呼吸のフィードバック調節が行われるが、同時に上行性に中脳・視床・大脳辺縁系・大脳新皮質などの高位中枢へ投射される。高位中枢において統合された機械的換気運動状態のモニター情報 (integrated mechanical respiratory sensation) *3が、motor command corollary discharge と対比され、それらの大きさ・位相のズレが拡大すると呼吸困難感として知覚される。化学受容器から高位へ伝達されたモニター情報 (integrated chemical respiratory sensation) *4が呼吸困難感を増強・修飾する。呼吸困難感は、視床下部から下部脳幹部呼吸神経回路網に下降性呼吸促進性ドライブ (central command) *5を送り、motor command を増強する。この呼吸フィードバック調節システムにより、健康人では適切な換気量が維持されている

図1 呼吸調節機構の概要 (模式図)

天性疾患の診療など小児科領域では、動脈血の代替として採血が容易な静脈血で二酸化炭素分圧 (P_{CO_2}) を評価する機会が少なくないが、測定時に腕を動かすなどいくつかの要因で動脈血と静脈血とで P_{CO_2} の乖離が大きくなることには注意が必要である¹⁵⁾。

3. 脊髄障害、運動ニューロン疾患

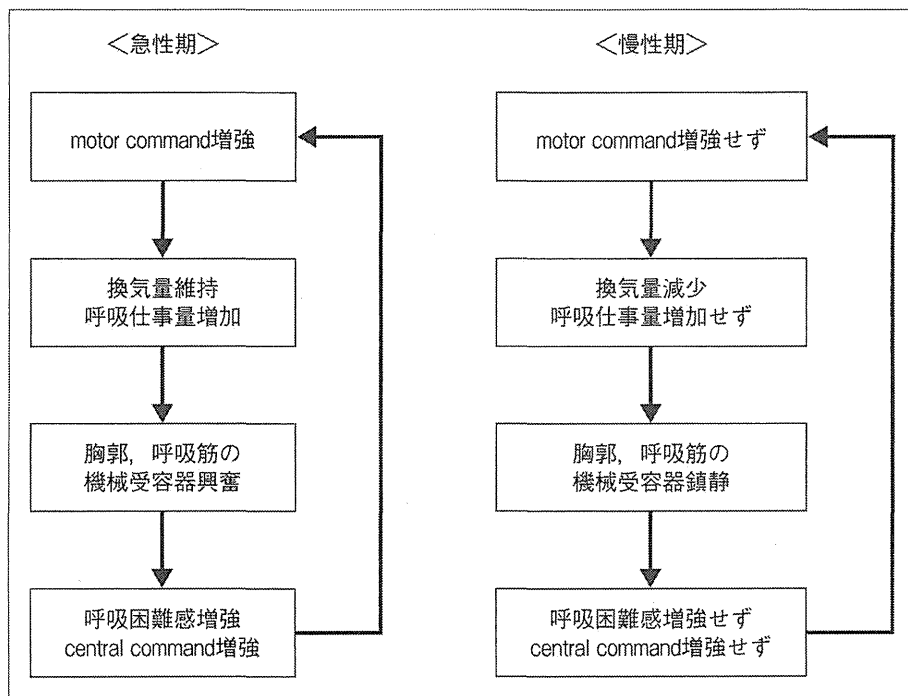
脊髄腫瘍、大動脈手術に伴う脊髄循環障害、脊髄損傷などによる脊髄機能障害や、筋萎縮性側索硬化症、ポリオなど運動ニューロン疾患では、横隔神経出力など呼吸神経出力が減弱するため、呼吸筋を十分に駆動することができず、その結果、低換気状態となることは臨床で重大な病態である。これらの病態では、とくに睡眠時には低換気、さらに無呼吸となりやすく注意が必要である¹³⁾¹⁶⁾¹⁷⁾。

4. 末梢神経疾患、筋疾患

末梢神経障害では、とくに Guillain-Barré 症候群において急速に筋力低下が進行し、低換気から呼吸不全を起こす例が多い¹⁸⁾¹⁹⁾。また、重症筋無力症では、急激に筋力が低下し換気量が減少することがあり、注意が必要である¹⁸⁾²⁰⁾。また、これらの神経筋疾患では呼気筋力も低下し、喀痰喀出能の低下から誤嚥、肺炎を併発しやすくなる^{18)~20)}。神経筋疾患においても、とくに睡眠時には無呼吸、低換気となりやすく注意が必要である^{18)~20)}。

5. 肥満低換気症候群

高度肥満、低換気、睡眠呼吸障害を三徴候とする肥満低換気症候群 (obesity hypoventilation syndrome; OHS) は、重症例では生命予後が不良な疾患であるが、とくにアメリカでは高度肥満患者の



気道狭窄などで呼吸抵抗が増大すると、急性期には、呼吸努力の増強により換気量は維持されるが、呼吸仕事量が増加する。その際、胸郭、呼吸筋に過大な張力が負荷され、呼吸困難感が増強するが、やがて呼吸筋疲労が起こる。増強した呼吸困難感は、まず、視床下部からの central command 増強を介して下部脳幹部呼吸神経回路網からの motor command を増強させて換気量を増加させる。しかし、慢性期には、呼吸仕事量を減少させ、呼吸困難感も減弱させるよう、換気量は低いレベルにリセットされる。その結果、もともと中枢性呼吸調節機構に異常がなくても低換気が持続することとなる

図2 呼吸抵抗が増大した場合の急性期および慢性期の換気応答

増加に伴い有病率が上昇し、重大な問題となっている。OHS で低換気が出現する機序としては、上気道の狭窄、胸壁の肥厚に伴う胸郭コンプライアンスの低下およびそのための呼吸仕事量増加、肺活量低下、呼吸筋力低下、レプチン抵抗性、二酸化炭素および低酸素に対する換気応答の減弱などが複合していると考えられる²¹⁾。

6. 気道閉塞性疾患

慢性閉塞性肺疾患（COPD）では、睡眠時に低換気を示しやすいが、重症例は覚醒時にも低換気を呈する。COPD 症例における低換気では、 \dot{V}_E も \dot{V}_A も低下するケースが多いが、それは、気道抵抗の上昇（とくに呼出障害）、（慢性的な筋疲労、低栄養、低酸素による）呼吸筋力低下、および肺活量低下などが原因となる。さらに、重症の COPD 症例では、脳内呼吸調節機構も、呼吸困難感、呼吸仕事量を小さくするよう、呼吸神経出力が低換気レベルにリセットされる¹⁰⁾²²⁾。なお、最初に述べたように、気腫化が進行した COPD 症例では、肺泡破壊、とくに肺泡毛細血管構築の障害に由来する高度の換気血

流比不均等分布により、肺胞での単位換気量あたりの二酸化炭素排出効率が低下しており、 \dot{V}_E （および解剖学的な意味での肺胞レベルにおける換気量）に比し、機能的な意味をもつ \dot{V}_A がとくに低下する（すなわち生理的死腔が増大する）¹⁾。COPD 症例において時に認められるものであるが、たとえ \dot{V}_E は低下してなくても PaCO_2 が上昇した状態は、一般には肺泡低換気とよばれる。気管支喘息患者も、軽度の発作時には過換気傾向を示すが、重症の発作時には低換気を呈するようになる。それは、高度な気道狭窄のため適切な換気量を維持できず、また、気道抵抗上昇のため呼吸仕事量が増加し、時間とともに呼吸筋疲労を起こすため、換気量が呼吸困難感を最小にするレベルにリセットされるためと考えられる¹⁰⁾²²⁾。

おわりに

肺泡低換気すなわち PaCO_2 の上昇を呈する患者を診た場合には、低換気を呈するに至った原因と機序を特定することが重要である。肺泡低換気は PaCO_2

上昇のみでなく、 PaO_2 低下を伴う場合が多いが、重症の COPD 症例では酸素吸入により頸動脈小体からの低酸素性呼吸促進性ドライブが減弱し、かえって呼吸状態を悪化させることもあるので注意が必要である。慢性的な低換気自体は、生体が代謝性代償などで適応しているため、体内酸素レベルがある程度維持されてさえいれば、 PaCO_2 上昇そのものに対しては積極的な治療を要しない場合も少なくないが、急激に出現してきた低換気に対しては機を逃さずに換気補助などの積極的な治療が必要となる。なお、肺胞低換気を呈する症例の多くは、とくに睡眠時には換気量がさらに減少しやすいことに注意が必要である。

【文 献】

- 1) 岡田泰昌：慢性肺気腫症例の CO_2 蓄積と換気・血流比不均等分布の意義. 呼吸 6 : 313-320, 1987.
- 2) 岡田泰昌, 桑名俊一, 小山田吉孝 : Current opinion : 呼吸調節メカニズムの最近の知見. 呼吸と循環 53 : 523-530, 2005.
- 3) 岡田泰昌, 桑名俊一, 越久仁敬 : 脳幹部呼吸調節神経機構の局在と機能. 日神精薬理誌 27 : 207-214, 2007.
- 4) 岡田泰昌 : 呼吸中枢. 慶應医 85 : 159-168, 2009.
- 5) Schwarzacher SW, Rüb U, Deller T : Neuroanatomical characteristics of the human pre-Bötzinger complex and its involvement in neurodegenerative brainstem diseases. Brain 134 : 24-35, 2011.
- 6) Okada Y, Kuwana S, Chen Z, et al : The central respiratory chemoreceptor : Where is it located? Adv Exp Med Biol 648 : 377-385, 2009.
- 7) 岡田泰昌, 柏木政憲 : 呼吸困難感と呼吸調節. medicina 41 : 1096-1101, 2004.
- 8) Brown LK : Hypoventilation syndromes. Clin Chest Med 31 : 249-270, 2010.
- 9) Chebbo A, Tfaili A, Jones SF : Hypoventilation syndromes. Med Clin North Am 95 : 1189-1202, 2011.
- 10) Poon CS, Lin SL, Knudson OB : Optimization character of inspiratory neural drive. J Appl Physiol 72 : 2005-2017, 1992.
- 11) McDowall LM, Horiuchi J, Dampney RA : Effects of disinhibition of neurons in the dorsomedial hypothalamus on central respiratory drive. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 293 : R1728-R1735, 2007.
- 12) Williams RH, Burdakov D : Hypothalamic orexins/hypocretins as regulators of breathing. Expert Rev Mol Med 10 : e28, 2008.
- 13) 岡田泰昌 : 呼吸中枢の障害にみられる呼吸不全. LUNG perspectives 19 : 50-54, 2011.
- 14) Patwari PP, Carroll MS, Rand CM, et al : Congenital central hypoventilation syndrome and the PHOX2B gene : A model of respiratory and autonomic dysregulation. Respir Physiol Neurobiol 173 : 322-335, 2010.
- 15) Umeda A, Kawasaki K, Abe T, et al : Hyperventilation and finger exercise increase venous-arterial P_{CO_2} and pH differences. Am J Emerg Med 26 : 975-980, 2008.
- 16) Castriotta RJ, Murthy JN : Hypoventilation after spinal cord injury. Semin Respir Crit Care Med 30 : 330-338, 2009.
- 17) Naganska E, Matyja E : Amyotrophic lateral sclerosis-looking for pathogenesis and effective therapy. Folia Neuropathol 49 : 1-13, 2011.
- 18) Mehta S : Neuromuscular disease causing acute respiratory failure. Respir Care 51 : 1016-1021, 2006.
- 19) Orlikowski D, Prigent H, Sharshar T, et al : Respiratory dysfunction in Guillain-Barré Syndrome. Neurocrit Care 1 : 415-422, 2004.
- 20) Chaudhuri A, Behan PO : Myasthenic crisis. QJM 102 : 97-107, 2009.
- 21) Mokhlesi B : Obesity hypoventilation syndrome : A state-of-the-art review. Respir Care 55 : 1347-1362, 2010.
- 22) Beuther DA : Hypoventilation in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Semin Respir Crit Care Med 30 : 321-329, 2009.

綜説

各種病態における呼吸困難感の
出現・知覚機序とその対策

岡田 泰昌 梅田 啓

呼 吸 と 循 環

第61巻 第5号 別刷

2013年5月15日 発行

医学書院

綜説

各種病態における呼吸困難感の
出現・知覚機序とその対策*岡田 泰昌¹ 梅田 啓²

はじめに

「呼吸困難感」(dyspnea・dyspnoea, shortness of breath, breathlessness)とは、主観的なものであり、呼吸をすることが、すなわち吸息あるいは呼息を行うことが容易ではないという感覚、あるいは呼吸に伴う不快感・苦痛を指すものである。一方、「呼吸困難」とは、客観的に見て呼吸をすることが困難そうな状態(respiratory distress)を指す場合が多い。呼吸困難感には、運動時などで換気が亢進しているにもかかわらず呼吸筋疲労や気道狭窄のために呼吸が追い付かないという感覚(shortness of breath)、安静時でも重症の呼吸器疾患などのため換気運動自体が苦痛であるという感覚(respiratory discomfort)、息こらえや二酸化炭素吸入などの際にもっと大きい呼吸をしたいという感覚(air hunger)も含まれる。また喘息発作では胸部の圧迫感を、パニック障害では不安感を、心筋梗塞や肺塞栓症では胸痛・胸部圧迫感を伴うことがある。

呼吸困難感は、様々な異常環境、病的な精神状態、肉体的疾患に伴って出現し、患者にとって大

きな苦痛となるため、呼吸困難感を軽減させることは、臨床上、極めて重要である。ただし、呼吸困難感呼吸状態の異常を脳に伝えてそのことを意識させる警報としての生理的意義を有するものである。実際、人工呼吸を要したり意識消失を起こしたりという、いわゆる near fatal attack の発作歴を有する気管支喘息患者では呼吸困難感が減弱している例が少なくない¹⁾。すなわち、呼吸困難感呼吸が生体の恒常性維持のためには不適切な状態となっていることを高位中枢が感知し、呼吸負荷を減らすような行動を促したり、高位中枢から下部脳幹部呼吸神経回路網への下降性の呼吸促進性神経ドライブを増強することにより呼吸状態の悪化を防ぐことに役立つ重要な生体防御機構を担っている。しかし、呼吸困難感慢性閉塞性肺疾患(chronic obstructive pulmonary disease; COPD)などの呼吸器疾患をはじめ、肺うっ血を伴う心不全、貧血などでは、特に労作時に増強し、それら患者の活動度(activity of daily life; ADL)を低下させ、ひいては患者の生活の質(quality of life; QOL)を低下させる。呼吸困難感呼吸は、進行した肺癌、重症の急性肺塞栓症、間質性

* Mechanisms and Treatment of Dyspneic Sensation in Various Pathological Conditions

¹ 国立病院機構村山医療センター内科・臨床研究センター電気生理学研究室(〒208-0011 東京都武蔵村山市学園2-37-1) Yasumasa Okada: Division of Internal Medicine and Laboratory of Electrophysiology, Murayama Medical Center

² 国際医療福祉大学塩谷病院呼吸器内科 Akira Umeda: Department of Respiratory Medicine, International University of Health and Welfare, Shioya Hospital

肺炎・肺線維症、肺炎などの患者では、安静時であっても耐えがたい苦痛となる場合がある。したがって、これら患者の呼吸困難感を軽減することは日常の臨床において重要であり、また呼吸困難感を軽減させる新しい治療法を開発することは医学上の重要課題である。ただし、呼吸困難感の出現機序は病態によって異なり、また、末梢および中枢の様々な神経受容機構、大脳における認知機構、さらに精神状態も関与した極めて複雑なものと考えられる。したがって、呼吸困難感を訴える患者には、例えば一律に酸素吸入を行わせたり、抗不安薬を投与すればよいというものではなく、疾患毎に、さらには、個々の患者毎に、その呼吸困難感出現機序を考察したうえで適切な対策を選択・実施することが重要である。本稿においては、換気の維持・調節機構を概観したうえで、呼吸調節神経機構からみた呼吸困難感の出現機序について、まず、総論的な機構を解説し、次いで、代表的な各種病態における呼吸困難感の出現・知覚機序とその対策を述べる。

換気の維持・調節機構

意識的に息を止めたり、過換気をしたりと、ヒトは、随意的に呼吸状態を変化させることができるが、健常人では意識をしなくても睡眠中も含め常に自律的な換気、呼吸活動が行われ、生命が維持されている。この自律的な呼吸リズムは、延髄を中心とする下部脳幹内に存在する呼吸神経回路網によってその形成と維持がなされており、下部脳幹内で呼吸神経回路網が分布する領域は呼吸中枢と呼ばれる。呼吸中枢の構成と機能については、延髄腹外側部の網様体に存在する pre-Böttinger complex と呼ばれる領域が、呼吸リズム形成において重要な働きをしていると考えられており、延髄腹側で左右対称に pre-Böttinger complex を含んで縦方向に分布する延髄腹側呼吸ニューロン群 (ventral respiratory group; VRG)、延髄背側で左右対称に孤束核を中心として縦方向に分布する延髄背側呼吸ニューロン群 (dorsal respiratory group; DRG)、橋の吻外側部に位置する結合腕傍核 (parabrachial nucleus) および Kölliker-Fuse 核よりなる橋呼吸ニューロン

群 (pontine respiratory group; PRG) などが、相互に結合して大規模な呼吸ニューロンネットワークを構成している²⁾。

呼吸ニューロンはその活動パターンから様々なタイプに分類されるが、各タイプのニューロンは、呼吸周期に伴う発火パターン、細胞の膜特性が、また、ニューロン間の機能的・解剖学的結合様式が詳細に解析されてきた。それらの解析結果に基づき、呼吸リズムは延髄 VRG、特に pre-Böttinger complex のペースメーカーニューロンが中心になって形成されるとの「ペースメーカー説」、および、橋 PRG および延髄 VRG などの呼吸ニューロン間の興奮系と抑制系よりなるネットワーク機構により形成されるとの「ネットワーク説」とが提唱されてきたが、これらの説ともに明確な実験的証明を欠き、さらに、どちらの説とも矛盾する実験結果も報告されており、呼吸リズム形成の詳細な機序は、これまで解明されていなかった²⁾。しかし、最近、筆者らは、pre-Böttinger complex 内でグリア細胞の一種であるアストロサイトが、吸息性ニューロンよりも約1秒先行して吸息性活動(細胞内カルシウム上昇)を示すとともに、吸息性ニューロンの活動電気発生を牽引していることを発見した。この発見を契機に、グリア細胞を含めた呼吸リズム形成機構の全容が解明されようとしている³⁾。

脳幹部呼吸ニューロン群へは、特に覚醒時には、視床下部から下降性の神経促進性ドライブ (central command) が投射し、脳幹部呼吸ニューロン群からの呼吸神経出力 (motor command) を増強する。脳幹部呼吸ニューロン群の働きにより形成された motor command は、脳幹部の各運動ニューロンから舌咽神経、迷走神経、舌下神経を介して上気道開大筋を駆動し、吸息時に上気道を開大、緊張させると同時に、脊髄呼吸運動ニューロン (横隔神経運動ニューロン、外肋間筋運動ニューロンなど) から横隔神経、肋間神経などの末梢神経を介して吸息性神経出力として横隔膜、外肋間筋などの吸息筋を駆動する。吸息筋の収縮により、胸郭が拡がり、胸腔内がより陰圧になると、外気が上気道、下気道を通して肺内へ入り、肺胞でガス交換が行われる。呼息は、安静時に

は、主に胸郭、肺の弾性収縮圧による受動的な収縮によりなされる⁴⁾。このようになされた肺におけるガス交換の結果を反映する動脈血ガス組成は、中枢および末梢化学受容体で感知され、呼吸中枢へ伝えられて呼吸出力のフィードバック制御がなされる。すなわち、動脈血酸素分圧(動脈血 P_{O_2})の低下は主に頸動脈小体で感知され⁵⁾、動脈血二酸化炭素分圧(動脈血 P_{CO_2})上昇と pH 低下は延髄腹側表層部にある中枢化学受容体で感知され、それぞれが至適レベルに近づくよう呼吸数、一回換気量が刻々と調節されている^{6,7)}。

呼吸困難感の出現機序：総論

呼吸困難感の出現機序としては、体内の二酸化炭素蓄積あるいは酸素不足(低酸素血症)などによる求心性呼吸刺激信号の増大によるとの説や、運動時などでは呼吸努力感の増大によるとの説など、これまで多数の仮説が提唱されてきたが、なかでも Campbell らによる長さ張力不均衡学説(length-tension inappropriateness theory)は、広い意味に解釈するならば今でも有力な仮説と言える⁸⁾。この仮説によると、呼吸困難感(あるいは呼吸努力感)は呼吸筋の length(すなわち肺気量変化、換気量)と、呼吸筋にかかる tension(あるいは呼吸努力)との間の不均衡によって形成される。例えば呼吸神経出力が増加し呼吸筋に大きな張力がかかっても、気道狭窄などでそれに見合うだけの呼吸筋の活動(収縮運動)を実現できない場合に、呼吸筋にかかる張力と呼吸筋の実際の動きとの不一致が呼吸困難感として知覚される。Campbell らは、効果器である呼吸筋に注目してこの説を発表したが、四肢麻痺や筋弛緩剤使用時などで呼吸筋に張力がかからない場合や、脊髄損傷のため筋紡錘からの求心性情報が遮断されている場合でも呼吸困難感が知覚されるという現象を説明できないという矛盾点を有する。

われわれは、呼吸困難感を、大脳において知覚される感覚であるとして、その出現機序を統合的に説明しうるものとして、以下のモデルを提示する。生体は、その恒常性を維持するために、体液 P_{O_2} , P_{CO_2} , pH, 体温などをモニターし、それらを換気量に反映させつつ、またその時々で換気運

動に関わる労力を最小にするような呼吸パターン(呼吸数、一回換気量、換気量、吸息呼息のパターン)を形成している。下部脳幹内に存在する呼吸神経回路網によって形成される呼吸神経出力は、上気道の開存性を規定するとともに横隔膜などの呼吸筋を駆動するが、この呼吸神経出力は呼吸運動出力となるだけではなく、呼吸神経出力・呼吸努力の程度を反映する一種の感覚(motor command corollary discharge)として、中脳、視床を介して上行し、大脳辺縁系、大脳皮質へも投射され、そのパターン(振幅、タイミング)が脳によってモニターされている。一方、下部脳幹部からの指令の結果として実際にどの程度の換気運動出力が実現しているかは、換気運動の結果としての肺の膨張収縮度、胸壁の伸展収縮度、呼吸筋の収縮伸展度、気道を通る気流、体液(動脈血、脳幹部細胞外液)化学組成として、吸入気の温度、体温などとともにモニターされ、そのモニター情報は呼吸出力の自律的フィードバックのため下部脳幹部へ伝達されると同時に、やはり上行性に視床、大脳辺縁系、大脳皮質などの高位中枢へ投射されている。そして、高位中枢においては機械的な換気運動状態のモニター情報(integrated mechanical respiratory sensation)が、呼吸神経出力のモニター情報である motor command corollary discharge と対比され、そのズレが大きくなると呼吸困難感として知覚され、さらに化学受容器から高位中枢へ集まった呼吸状態に関するモニター情報(integrated chemical respiratory sensation)も呼吸感覚を修飾し、さらに精神状態も呼吸困難感を知覚する際の閾値、感度に影響を与え、主観的な呼吸困難感を知覚するに至る。したがって、健常人において二酸化炭素吸入や運動などで呼吸神経出力が増加しても、それに見合うだけの換気運動出力が無理なく増加しているなら、ある程度の呼吸努力感、呼吸増強感は知覚するにせよ、不快な感覚としての呼吸困難感は出現せず、特に運動時には、「心地よい息のはずむ感じ」として知覚される。一方、COPD 患者などでは、軽度の運動に際しても動脈血酸素分圧低下などに対応して呼吸神経出力が増加しやすく motor command corollary discharge も増強しやすくなるが、呼吸

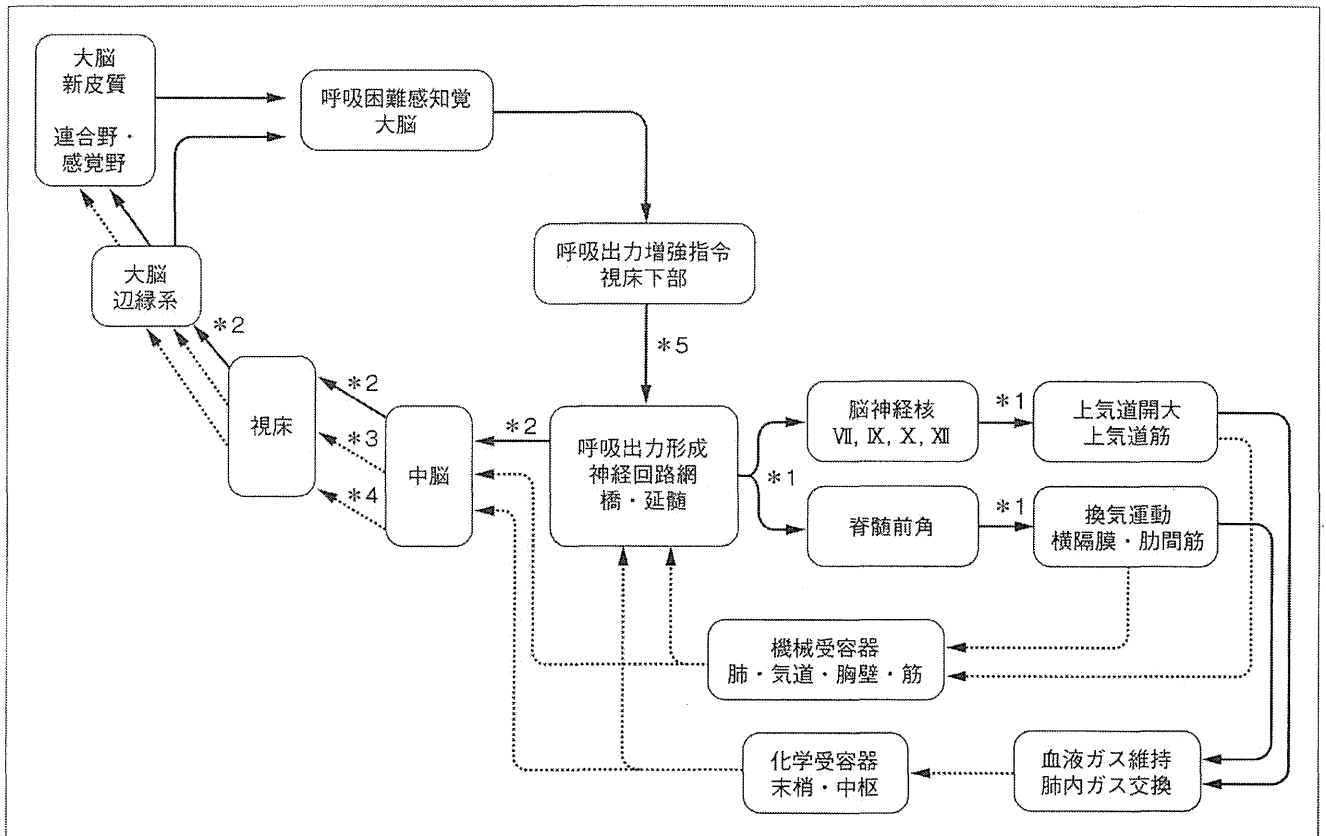


図1 呼吸調節機構の概要(模式図)

自律的呼吸神経出力(*1: motor command)は、下部脳幹内の呼吸神経回路網により形成され、顔面・舌咽・迷走・舌下の各脳神経を介し上気道の開存性を規定するとともに脊髄運動核へ投射されて横隔膜などの呼吸筋を駆動する。motor commandは、同時にそのコピー情報が呼吸努力の程度を反映する情報(*2: motor command corollary discharge)として上行性に中脳・視床を経て大腦辺縁系・大腦新皮質(感覚野・連合野)へも投射される。換気運動出力の実現度は、肺の膨張収縮度、胸壁・呼吸筋の収縮伸展度、気道の通過気流、体液化学組成からモニターされ、下部脳幹部へ伝達され呼吸のフィードバック調節が行われるが、同時に上行性に中脳・視床・大腦辺縁系・大腦新皮質などの高位中枢へ投射される。高位中枢において統合された機械的換気運動状態のモニター情報(*3: integrated mechanical respiratory sensation)が、motor command corollary dischargeと対比され、それらの大きさ・位相のズレが拡大すると呼吸困難感として知覚される。化学受容器から高位へ伝達されたモニター情報(*4: integrated chemical respiratory sensation)が呼吸困難感を増強・修飾する。呼吸困難感は、視床下部から下部脳幹部呼吸神経回路網に下降性呼吸促進性ドライブ(*5: central command)を送り、motor commandを増強する。この呼吸フィードバック調節システムにより、健康人では、適切な換気量が維持されている。

筋力低下、気道閉塞などのため、それに見合うだけの換気運動出力の増大を実現することは困難であり、増強している motor command corollary discharge と、実際にモニターされた integrated mechanical respiratory sensation とのズレが大きくなるため呼吸困難感が出現し、さらに integrated chemical respiratory sensation も増強し、呼吸困難感を増強させる。なお、高位中枢における呼吸困難感の感知機構は、換気量、体液化学組成だけではなく、1回ごとの吸息および呼息のパターンもモニターしている。したがって、人工呼

吸などにより例え十分な換気量を確保しても、脳幹から出力される自発呼吸リズム・パターンと人工呼吸器により形成される肺・胸壁の伸展収縮リズム・パターンとが一致しない場合には呼吸困難感が増悪する。例えば、人工呼吸中にみられる fighting は強い呼吸困難感を伴うが、その出現機序は自発呼吸リズムと胸郭・肺の実際の動きのタイミングとが一致しないことを上位中枢が知覚することによると考えられる(図1)。

表 1 各種刺激要因が呼吸調節機構および呼吸困難感に及ぼす影響

要因	作用部位	作用	呼吸神経出力	換気量	呼吸困難感
二酸化炭素	中枢・末梢化学受容体	興奮	増強	増加	増強
低酸素	末梢化学受容体	興奮	増強	増加	増強
	脳幹部呼吸神経細胞	抑制	減弱	減少	減弱
	大脳	抑制	減弱	減少	減弱(意識レベル低下)
	呼吸筋	筋力低下	減弱	減少	増強
肺伸展	肺伸展受容器	興奮	吸息終了	減少	減弱
肺・気道刺激	irritant receptor	興奮	頻呼吸	増加	増強
心不全	心房圧受容器	興奮	頻呼吸	増加	増強
	肺 J-receptor	興奮	頻呼吸	増加	増強
顔面への冷風	cold receptor	興奮	減弱	減少	減弱
体温上昇	視床下部	興奮	増強	増加	増強
	代謝	亢進	増強	増加	増強
胸壁伸展	肋間筋筋紡錘	興奮	不変	不変	減弱(IPV)/増強(OPV)
不安感	大脳	興奮	増強	増加	増強
運動	中枢・末梢化学受容体	興奮	増強	増加	増強
	視床下部	興奮	増強	増加	増強
	呼吸筋	筋疲労	不変	減少	増強

呼吸困難感の修飾因子

呼吸困難感は、表 1 に示すように、多くの生理的因子により修飾を受ける。以下に、重要な各因子について解説する。

1. 動脈血 P_{CO_2} 上昇の影響

動脈血 P_{CO_2} 上昇・pH 低下は、末梢および中枢化学受容体を刺激し、呼吸神経出力を増強させるように作用するが、二酸化炭素による化学受容で末梢化学受容体よりも重要な働きをしている中枢化学受容体は、下部脳幹の延髄腹側表層部を中心とする領域に存在している^{6,7)}。動脈血ガス組成が変化し、これらの機構を介し呼吸神経出力が増強すると、その情報は motor command coronary discharge として上位中枢へ送られる。また、末梢および中枢の化学受容器で感受された情報は、下部脳幹内の呼吸神経回路網を經由して、あるいは直接、高位中枢へ伝達される。なお、先天性に二酸化炭素に対する呼吸の応答性を欠いている先天性中枢性低換気症候群 (congenital central hypoventilation syndrome; CCHS) 患者では、二酸化炭素吸入や息こらえによる呼吸困難感が著しく減弱しているが、運動負荷に伴う呼吸困難感は健常人と大きな差を示さない⁹⁾。このことは、体液 P_{CO_2} は呼吸困難感の出現機序における一修飾要因に過ぎないことを示すものである。

2. 動脈血 P_{O_2} 低下の影響

動脈血 P_{O_2} 低下は末梢化学受容体を刺激し、その情報は延髄の孤束核を経て脳幹部呼吸神経回路網を刺激し、呼吸神経出力を増強させるように作用する⁵⁾。また、貧血や COPD を有する患者の運動時などで呼吸筋への酸素供給が不足すると、呼吸筋の筋力が低下し呼吸困難感を増悪させるが、そのような場合には酸素吸入が呼吸困難感に対し改善効果を示す。ただし、低酸素状態は特に運動時において呼吸困難感の出現機序として重要な役割を果たしているが、安静時における低酸素状態自体は、特に慢性的なものは、低酸素感知機構の脱感作のため呼吸困難感の出現機序における役割は小さい。一方、急激な動脈血 P_{CO_2} 低下は大脳機能を低下させ、意識レベル低下～意識消失を惹起する場合がある。意識レベルが低下すると、意識・覚醒に伴う視床下部から下部脳幹への呼吸促進性神経ドライブが減弱し、また低酸素自体が下部脳幹内の呼吸神経回路網に対し直接抑制的に作用するため、呼吸困難感が減弱するとともに、換気量が急激に減少する¹⁰⁾。なお、下部脳幹・視床下部には低酸素の直接作用として一過性の興奮を示す神経細胞も同定されており、これらが中枢における低酸素センサーとして呼吸出力増加機序および呼吸困難感出現機序に関与している可能性がある¹¹⁾。脳への低酸素の直接的な作用と

しては、低酸素の程度にも依存するが、呼吸困難感を減弱させる場合が多いと考えられる。実際、急激に出現した重症の気管支喘息発作、窒息、酸素欠乏状態の地下へ降りた際などにおいて、急に高度の低酸素状態に陥った際には、呼吸困難感を自覚する前に意識が低下・消失し、さらに呼吸抑制、呼吸停止から死に至ることが少なくない^{1,10)}。

3. 肺・気道リセプターの役割

肺および気道には様々な機械刺激を感知する受容器が存在しており、それらで感知された情報は迷走神経を介して延髄へ伝達され、呼吸調節神経機構を修飾するとともに、呼吸困難感の出現機序に関与している。肺の膨張を感知し、遅い順応性を有し吸息相を終わらせることに関与する肺伸展受容器 (slowly adapting pulmonary stretch receptor) の興奮は呼吸困難感を減弱させる。一方、速い順応性を有する気道の侵害受容器 (irritant receptor) は気道表面の機械的・化学的刺激を感受して呼吸神経回路網を興奮させる。また無髄のC線維により支配されている juxtacapillary receptor (J-receptor) は肺間質の浮腫などを感受するが、その急激な刺激は一過性の呼吸停止を惹起した後、浅い頻呼吸 (rapid shallow breathing) を起こして呼吸増強的に作用するとともに呼吸困難感を増強させる。局所麻酔薬や利尿剤フロセミドを気道内に吸入させると呼吸困難感が減弱することが報告されているが、それはこれらの薬剤が気道内の irritant receptor や C 線維・J-receptor を抑制することによるものと考えられる¹²⁾。顔面、上気道には、冷気を感じする cold receptor があり、冷気やメンソール吸入による cold receptor の刺激は呼吸困難感を減弱させるよう作用する¹³⁾。これは、高温の閉めきった部屋で息苦しく感じた際に戸外へ出て冷気を吸い込むと息苦しさがおさまることや、気管支喘息患者や COPD 患者が呼吸困難発作時に窓を開けて外気を吸い込もうとする行動を説明しうるものである。

4. 呼吸筋の役割

呼吸筋には筋紡錘と呼ばれる機械受容器がある。筋紡錘は横隔膜には少ないが、肋間筋には豊富に分布している。筋紡錘は筋の伸展などの機械的刺激に反応し、その情報は肋間神経の求心性神

経線維を介して脊髄後角へ入り、神経反射によりその筋の収縮を制御する。同時にその筋の伸展度についての情報は、上位中枢へと送られ呼吸困難感の発生に関与する。すなわち、気道閉塞などに抗して呼吸筋に強い収縮が起こった際には、筋紡錘の異常な伸展を介して呼吸困難感が発生する。また、呼吸筋の疲労も十分な換気運動出力を出せない原因となるが、呼吸筋の活動度は中枢における運動制御神経機構でモニターされ、呼吸困難感の知覚に関与していると考えられる。本間らはこの機構に注目し、胸壁振動法により筋紡錘を刺激することにより呼吸困難感を減弱あるいは増強させることを報告している¹⁴⁾。すなわち、主に吸息肋間筋が分布する上位肋間を吸息相に、そして主に呼息肋間筋が分布する下位肋間を呼息相に刺激する in-phase vibration (IPV) は、胸壁が十分に運動しているかのように知覚させる一種の錯覚を利用して呼吸困難感を減弱させるが、本法は COPD 患者の呼吸困難感に対する治療に応用しうると期待される。一方、IPV とは逆に、上位肋間を呼息相に下位肋間を吸息相に刺激する out-of-phase vibration (OPV) は呼吸困難感を増強させる。このことは、呼吸困難感の出現機序として、換気量だけではなく、呼吸パターン (呼吸神経出力の呼吸位相と実際の呼吸運動の呼吸位相の一致・不一致) に注目することも重要であることを示している。

5. 上部脳幹の役割

Chen らは、除脳後無麻酔のネコにおける実験で、中脳被蓋部および視床に呼吸神経出力の強度を反映する神経細胞、すなわち二酸化炭素吸入や頸動脈洞神経刺激に応じて横隔神経活動の増強と平行して発火頻度の増加を示す神経細胞を発見し、中脳および視床が呼吸に同期した motor command corollary discharge および integrated mechanical respiratory sensation の各神経情報をより高位の中枢へリレーする場所であることを実験的に示した^{15~17)}。

6. 高位中枢の役割

健常人を対象に、気道抵抗負荷、二酸化炭素吸入、人工呼吸での換気量減少などにより呼吸困難感を起こさせ、その際の脳内活動度亢進部位を

fMRIあるいはPETで解析した報告によると、脳幹(橋、中脳)、視床下部、視床、大脳基底核、小脳各部、および大脳辺縁系(島、扁桃核、帯状回、海馬)、大脳新皮質(頭頂葉下部、前頭葉)などで、呼吸困難感に応じた活動度亢進が観察されているが、なかでも特に島の重要性が指摘されている¹⁸⁾。呼吸神経出力としての motor command corollary discharge および換気運動出力の実現度を反映する肺の膨張収縮度、胸壁の伸展収縮度、気道を通する気流、筋収縮度、体液化学組成などのモニター情報は、それぞれ、脳幹を経て視床へと伝達され、それらの情報はさらに視床から大脳辺縁系、大脳皮質へ投射されていると思われるが、motor command corollary discharge と、換気運動出力実現度を反映する integrated mechanical respiratory sensation および integrated chemical respiratory sensation との間の関係が、高位中枢のどの部位でいかなる神経機構により処理されて呼吸困難感として知覚されるに至る機構の詳細は、今後重点的に検討されるべき課題である。

7. 精神状態との関係

呼吸困難感、下位神経系から上行してきた各種の神経情報が、最終的には大脳新皮質(感覚野、連合野)で統合され知覚されるのであろうと推測される。この最終的な知覚過程において、その個人の精神状態、特に不安感の有無・程度は、呼吸困難感に影響を与える¹⁹⁾。すなわち、精神状態が不安定であったり、不安感が強い際には、大脳辺縁系において扁桃体が活性化し、視床下部から意識・覚醒に伴って脳幹へ下降する呼吸促進性神経ドライブを増強させ、過換気を惹起し、同時に呼吸困難感も出現しやすくなる。このような場合の呼吸困難感に対しては、呼吸抑制を起こさない量であってもベンゾジアゼピン系抗不安剤や麻薬が有効である。ただし、パニック障害の患者では、必ずしも不安感を伴わずに過換気発作や発作的な呼吸困難感が出現する場合があります、その機序として CCHS 患者とは逆に下部脳幹の中枢化学受容体の二酸化炭素に対する感受性が亢進していることによる可能性も考えられる。

呼吸困難感の出現機序：各論

1. 健常人での低酸素負荷時における換気応答と呼吸困難感の出現機序

低酸素負荷時には、頸動脈小体・末梢化学受容体からの求心性インパルスが増加し、その情報は延髄背側部に存在する孤束核を介して、下部脳幹部の呼吸神経回路網を刺激する⁵⁾。その結果、motor command が増強し、換気量が増加する。より強い低酸素負荷を行うと、換気量は一層増加するが、換気量増加が限界に近づき、また呼吸筋への酸素供給不足・呼吸筋疲労による呼吸筋筋力が低下し、motor command に対応した換気出力・換気パターンを実現できなくなり、motor command corollary discharge と integrated mechanical respiratory sensation とのズレが増大し、呼吸困難感が出現する。さらに高度の低酸素負荷によって動脈血 PO_2 が一層低下すると、意識レベルが低下し、呼吸困難感はむしろ減弱・消失する。呼吸困難感の減弱は、視床下部から下降する呼吸増強性 central command を減弱させ、急激に低換気ないし呼吸停止を惹起する。その場合には、直ちに酸素化改善と人工呼吸を行わないと死に至る¹⁰⁾。

2. 健常人での高度運動負荷時における呼吸応答機構

健常人では末梢化学受容体などの各種センサーからの入力に応じ、視床下部から下部脳幹部呼吸神経回路網への central command が増大し、換気量が増大する²⁰⁾。軽度の運動負荷時では換気量は増大しても呼吸困難感は出現しない。高度の運動負荷時には central command の増大、化学受容体の興奮などに伴い換気量も大幅に増加し^{21, 22)}、やがて呼吸筋疲労などとともに換気量増加が限界に近づく²³⁾。このような限界に近い状態では motor command corollary discharge と integrated mechanical respiratory sensation とのズレが出現し、呼吸困難感(shortness of breath)が知覚される。適度な運動は健康維持に有用ではあるが、運動強度は、息はずんでも呼吸困難感を知覚しない程度にとどめるのがよい²²⁾。

3. COPD 症例における呼吸困難感の出現機序

COPD 症例では、閉塞性換気障害のため呼吸抵抗が増大し、呼吸筋紡錘からの求心性インパルスが増加するため、integrated mechanical respiratory sensation が増強し、換気仕事量も増大する。さらに、動脈血 PO_2 低下から末梢化学受容体よりのインパルスが増加し、integrated chemical respiratory sensation が増大する。しかし、低栄養・筋萎縮・呼吸筋への酸素供給不足により呼吸筋の筋力が低下しており、増大した motor command に対応した換気出力の実現度が低下し、motor command corollary discharge と integrated mechanical respiratory sensation のズレが増大し、呼吸困難感が増強する。ただし、進行例では、視床下部から下部脳幹部呼吸神経回路網への central command が減少し、呼吸困難感を軽減させる方向に作用するが、その結果、低換気・ CO_2 蓄積が悪化する。 CO_2 蓄積が増強すると意識レベルが低下し呼吸困難感は減弱するが、それに伴い視床下部からの central command が低下するため、一段と低換気状態となり、いわゆる CO_2 ナルコーシスの状態となる。睡眠薬や抗不安薬は、見かけ上、呼吸困難感を軽減させるが、central command を減弱させ、低換気を悪化させるので注意が必要である。COPD 症例における呼吸困難感への対策では、まず、閉塞性換気障害に対し、気管支拡張薬(抗コリン薬のチオトロピウム、インダカテロールなどの長時間作動型 β_2 刺激薬)の吸入、および労作時の口すぼめ呼吸による効率的な呼出法の実践が有用である²⁴⁾。また、低栄養・筋萎縮・呼吸筋酸素不足による呼吸筋の筋力低下に対しては、栄養増強、酸素吸入が有用である。呼吸抵抗の増大により、呼吸筋紡錘からの求心性インパルスが増加し、integrated mechanical respiratory sensation が増強するが、急性増悪例では、非侵襲的機械的換気補助が有効な場合も少なくない²⁵⁾。病状が安定している例では、肺容量減少術(lung volume reduction surgery; LVRS)も有用であるが、特に侵襲の少ない胸腔鏡下での手術が好ましい²⁶⁾。また、低酸素血症により末梢化学受容体よりのインパルスが増加し、integrated chemical respiratory sensation が

増大している場合は、酸素吸入が有用であるが、 CO_2 ナルコーシスを惹起させないように、酸素投与量は慎重にコントロールする必要がある²⁷⁾。各種呼吸器疾患のなかでも、特に COPD 症例では、呼吸リハビリテーションが呼吸困難感の改善に有用であり、積極的に実施すべきである²⁸⁾。

4. 間質性肺炎・肺線維症症例における呼吸困難感の出現機序

肺コンプライアンス低下により、motor command に対応する肺膨張・換気出力・換気パターンを実現することが困難となるため、motor command corollary discharge と integrated mechanical respiratory sensation とのズレが増大する。motor command の増大は肺・胸郭の十分な膨張を伴い得ないため、吸息時に肋間筋の張力が増大、筋紡錘からの求心性インパルスが増加する。肺伸展受容器インパルスの減少は、呼吸困難感を増強する。動脈血 PO_2 低下は、末梢化学受容体からの求心性神経インパルスを増加させ、integrated chemical respiratory sensation が増大し、motor command を一層増強させ、過換気と呼吸困難感を増強する。対策として、現病の治療と平行して、sildenafil および opioid の投与、呼吸リハビリテーションも行われているが、特に低酸素血症を呈する症例では、積極的に十分量の酸素吸入を実施すべきである²⁹⁾。

5. 急性肺塞栓症例における呼吸困難感の出現機序

肺動脈圧の上昇、肺動脈周囲間質の浮腫に伴い、肺毛細血管周囲にある迷走神経終末である肺内 J-receptor が興奮し、その信号が中枢に伝達され、motor command が増強し、呼吸数、換気量が著明に増加する。肺内ガス交換障害のため動脈血 PO_2 が低下し、末梢化学受容体からの求心性神経インパルスも増加するため、integrated chemical respiratory sensation が増大し、これがさらに motor command を増強させる。したがって換気量は増加するが、motor command corollary discharge の増加が換気量増加を凌駕するため呼吸困難感が増強する³⁰⁾。対策として、現病の治療と平行して、積極的に酸素吸入を実施する³¹⁾。