

6. 終末期肺癌患者における呼吸困難感の出現機序

癌による高度の肺内病変は肺内 irritant receptor・J-receptor を刺激するとともに、肺内ガス交換障害から PO_2 低下・ PCO_2 上昇、そして化学受容体刺激より integrated chemical respiratory sensation を増大させ、motor command は増強するが、肺内病変、胸水貯留による拘束性換気障害・肺拡張障害・肺伸展受容器抑制のため、それに見合った換気・ガス交換がなされず、motor command corollary discharge と integrated mechanical respiratory sensation とのズレが増大し、呼吸困難感が増強する。さらに、多くの例で合併する疼痛・不安・うつ状態は、大脳における呼吸困難感知覚閾値を低下させ、呼吸困難感を増強させる。終末期癌患者における呼吸困難感への対策として、換気障害・肺拡張障害・肺伸展受容器抑制に対しては、opioid・抗不安薬・選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)投与、フロセミド吸入が有効な場合がある。動脈血 PO_2 低下がある場合には、酸素吸入を行う³²⁾。疼痛・不安・うつ状態に対しても、opioid・抗不安薬・SSRI 投与が、肺内病変・肺うっ血による irritant receptor・J-receptor が刺激されている場合には、フロセミドの吸入・静注が有効な場合がある。特に、疼痛を伴う場合には、積極的に十分量の opioid を投与することが重要である。終末期肺癌患者の呼吸困難感は、様々な要因から出現してくるので、その対策を考えるにあたっては、個々の患者における呼吸困難感の出現機序をよく考察することが重要である³³⁾。

7. パニック障害における呼吸調節異常と呼吸困難感の出現機序

パニック障害症例では、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増強する。病態は一義的には、腹内側視床下部の呼吸神経回路網³⁴⁾および下部脳幹部の中樞化学受容体の機能亢進(興奮閾値低下)と考えられる³⁵⁾。すなわち、中樞化学受容体の発作性の興奮により突然 motor command が増加し、脳幹部呼吸神経回路を活性化し、神経回路網可塑性により motor command がなお一層増加する^{19, 36)}。対策として

は、SSRI のパロキセチンを内服させることにより、発作を予防することが重要である。

8. 過換気症候群における呼吸調節異常と呼吸困難感の出現機序

過換気症候群症例では、大脳(精神状態)に病態の主座がある³⁷⁾。すなわち、下部脳幹部以下の呼吸調節機能が正常であっても、不安定な精神状態のために大脳(辺縁系～新皮質)における呼吸困難感知覚機構の感受性が亢進し、辺縁系・新皮質⇒視床下部⇒下部脳幹部呼吸神経回路網へと呼吸増強指令が発令されやすい状態となっている。このとき、呼吸がいったん増強し始めると、motor command の増加は、脳幹部神経回路網の可塑性(plasticity, short term potentiation)増強を介して、さらに motor command を増強させ、脳幹部神経回路網のさらなる可塑性増強とともに換気量を一段と増加させ³⁸⁾、その結果、呼吸困難感を増悪させるという悪循環状態となる。呼吸性アルカローシスは、高次脳のニューロン機能を不安定化させ、不安感が増強して呼吸困難感が一層増悪するが、大脳辺縁系～脳幹部の神経回路網の異常な機能亢進が、過換気症候群の主たる病態であり、呼吸性アルカローシスは副次的な修飾因子に過ぎないので、発作に対しては、紙袋再呼吸法ではなく、抗不安薬の静脈注射を優先して実施すべきである。

おわりに

呼吸困難感とは、呼吸状態が不適切であることを知覚させるべく脳が発する警報であり、視床下部から下行する呼吸増強性 central command を介し下部脳幹部神経回路網へ作用し、呼吸状態の改善・最適化を担う一種の呼吸フィードバック機構を構成するものである。呼吸困難感とは患者にとって時には疼痛以上の苦痛となり、呼吸器疾患症例などの臨床においては重大な問題であるにもかかわらず、その軽減は容易でない場合も少なくない。呼吸困難感の出現機序は複雑であり、高位中枢における神経情報処理機構はほとんど解明されていない。また、呼吸困難感の出現・知覚機序は、疾患、個々の患者の病態、意識レベルにより大きく異なり、また、短時間のうちにも容易に変

化する。呼吸困難感に対する対策は、個々の患者の病態に基づきオーダーメイド的に実施すべきである。今後、呼吸困難感に対する一層有効な治療法が開発・確立されること、およびそのためにも呼吸困難感出現機序がさらに解明されることを期待したい。

文 献

- 1) Kikuchi Y, Okabe S, Tamura G, et al: Chemosensitivity and perception of dyspnea in patients with a history of near-fatal asthma. *N Engl J Med* 330: 1329-1334, 1994
- 2) 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. *日本神経精神薬理誌* 27: 207-214, 2007
- 3) Okada Y, Sasaki T, Oku Y, et al: Preinspiratory calcium rise in putative pre-Bötzinger complex astrocytes. *J Physiol* 590: 4933-4944, 2012
- 4) 岡田泰昌: 第35章 肺機能, 第Ⅶ編 呼吸生理学(翻訳). *ギャノン生理学* 原書 23 版, 丸善, 東京, pp 681-705, 2011
- 5) Kumar P, Prabhakar NR: Peripheral chemoreceptors: function and plasticity of the carotid body. *Compr Physiol* 2: 141-219, 2012
- 6) Okada Y, Chen Z, Jiang W, et al: Anatomical arrangement of hypercapnia-activated cells in the superficial ventral medulla of rats. *J Appl Physiol* 93: 427-439, 2002
- 7) Okada Y, Kuwana S, Chen Z, et al: The central respiratory chemoreceptor: Where is it located? *Advances in Experimental Medicine and Biology* 648: 377-385, 2009
- 8) Campbell EJM, Howell JBL: The sensation of breathlessness. *Br Med Bull* 19: 36-40, 1963
- 9) Spengler CM, Banzett RB, Systrom DM, et al: Respiratory sensations during heavy exercise in subjects without respiratory chemosensitivity. *Respir Physiol* 114: 65-74, 1998
- 10) 岡田泰昌, 梅田 啓: 呼吸生理学のエッセンス 低酸素血症の成因 肺胞低換気. *救急医学* 36: 139-143, 2012
- 11) Neubauer JA, Sunderram J: Oxygen-sensing neurons in the central nervous system. *J Appl Physiol* 96: 367-374, 2004
- 12) Sudo T, Hayashi F, Nishino T: Responses of tracheobronchial receptors to inhaled furosemide in anesthetized rats. *Am J Respir Crit Care Med* 162: 971-975, 2000
- 13) Nishino T, Tagaito Y, Sakurai Y: Nasal inhalation of l-menthol reduces respiratory discomfort associated with loaded breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 156: 309-313, 1997
- 14) Fujie T, Tojo N, Inase N, et al: Effect of chest wall vibration on dyspnea during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Physiol Neurobiol* 130: 305-316, 2002
- 15) Chen Z, Eldridge FL, Wagner PG: Respiratory-associated rhythmic firing of midbrain neurones in cats: relation to level of respiratory drive. *J Physiol* 437: 305-325, 1991
- 16) Eldridge FL, Chen Z: Respiratory-associated rhythmic firing of midbrain neurons is modulated by vagal input. *Respir Physiol* 90: 31-46, 1992
- 17) Chen Z, Eldridge FL, Wagner PG: Respiratory-associated thalamic activity is related to level of respiratory drive. *Respir Physiol* 90: 99-113, 1992
- 18) Evans KC, Banzett RB, Adams L, et al: BOLD fMRI identifies limbic, paralimbic, and cerebellar activation during air hunger. *J Neurophysiol* 88: 1500-1511, 2002
- 19) Smoller JW, Pollack MH, Otto MW, et al: Panic anxiety, dyspnea, and respiratory disease. Theoretical and clinical considerations. *Am J Respir Crit Care Med* 154: 6-17, 1996
- 20) Eldridge FL: Central integration of mechanisms in exercise hyperpnea. *Med Sci Sports Exerc* 26: 319-327, 1994
- 21) Grazzini M, Stendardi L, Gigliotti F, et al: Pathophysiology of exercise dyspnea in healthy subjects and in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir Med* 99: 1403-1412, 2005
- 22) Buchanan GF, Richerson GB: Role of chemoreceptors in mediating dyspnea. *Respir Physiol Neurobiol* 167: 9-19, 2009
- 23) McConnell AK, Romer LM: Dyspnoea in health and obstructive pulmonary disease: the role of respiratory muscle function and training. *Sports Med* 34: 117-132, 2004
- 24) McKeage K: Indacaterol: a review of its use as maintenance therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs* 72: 543-563, 2012
- 25) Smith TA, Davidson PM, Lam LT, et al: The use of non-invasive ventilation for the relief of dyspnoea in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Respirology* 17: 300-307, 2012
- 26) Tidwell SL, Westfall E, Dransfield MT: Lung volume reduction for advanced emphysema: surgical and bronchoscopic approaches. *South Med J* 105: 56-61, 2012
- 27) 岡田泰昌, 福士勇人: 息切れに対する在宅酸素療法の効果—息切れを改善しない立場から—. *LUNG perspectives* 19: 282-288, 2011
- 28) Carlin BW: Pulmonary rehabilitation: a focus on COPD in primary care. *Postgrad Med* 121: 140-147, 2009
- 29) Ryerson CJ, Donesky D, Pantilat SZ, et al: Dyspnea in idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review.

- J Pain Symptom Manage 43:771-782, 2012
- 30) 岡田泰昌, 山澤文裕, 佐藤 徹: 急性肺血栓塞栓症・病態生理と呼吸機能. 呼吸器科 7:521-528, 2005
- 31) 岡田泰昌, 梅田 啓: 急性肺血栓塞栓症—その診断から治療へ—. 4. 血液ガスからの診断. Heart View 10:734-741, 2006
- 32) Davidson PM, Johnson MJ: Update on the role of palliative oxygen. Curr Opin Support Palliat Care 5:87-91, 2011
- 33) Thomas S, Bausewein C, Higginson I, et al: Breathlessness in cancer patients—implications, management and challenges. Eur J Oncol Nurs 15:459-469, 2011.
- 34) Wilent WB, Oh MY, Bueteftisch CM, et al: Induction of panic attack by stimulation of the ventromedial hypothalamus. J Neurosurg 112:1295-1298, 2010
- 35) Esquivel G, Schruers KR, Maddock RJ, et al: Acids in the brain: a factor in panic? J Psychopharmacol 24:639-647, 2010
- 36) Nardi AE, Valença AM, Nascimento I, et al: Panic disorder and hyperventilation. Arq Neuropsiquiatr 57:932-936, 1999
- 37) Folgering H: The pathophysiology of hyperventilation syndrome. Monaldi Arch Chest Dis 54:365-372, 1999
- 38) Eldridge FL: Central neural stimulation of respiration in unanesthetized decerebrate cats. J Appl Physiol 40:23-28, 1976

あの患者を帰さなくてよかった! 胸騒ぎを決断に導くgeneral ruleが満載!

帰しては
いけない
外来患者

編集
前野哲博・松村真司

歩いて入ってきたあの患者
痛いと言わなかったあの患者
ただの風邪だと思ったあの患者…
帰さなくてよかった!

胸騒ぎを導く決断に導くgeneral ruleがここにある

医学書院

帰してはいけない 外来患者

編集 前野哲博・松村真司

歩いて入ってきたあの患者、痛いと言わなかったあの患者、ただの風邪だと思ったあの患者…、外来で何となく胸騒ぎを覚えた時に見逃してはいけないポイントはどこにあるのか。決断の手助けとなる general rule をまとめた。外来診療で必要とされる臨床決断のプロセスや、症候ごとの診察の視点が、わかりやすくまとめられている。症例も数多く掲載され、実践的な対応を学ぶことができる。

● A5 頁228 2012年 定価3,990円(本体3,800円+税5%) [ISBN978-4-260-01494-6]
消費税変更の場合、上記定価は税率の差額分変更になります。



医学書院

〒113-8719 東京都文京区本郷1-28-23

[販売部] TEL: 03-3817-5657 FAX: 03-3815-7804

E-mail: sd@igaku-shoin.co.jp http://www.igaku-shoin.co.jp 振替: 00170-9-96693

携帯サイトはこちら



