

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 25 日現在

機関番号：32622

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24500611

研究課題名(和文)呼吸困難の情動面にアプローチする呼吸リハビリテーションの開発に向けた生理学的検討

研究課題名(英文) Study of brain activity during dyspnea for the development of pulmonary rehabilitation to improve emotional distress

研究代表者

泉崎 雅彦 (Izumizaki, Masahiko)

昭和大学・医学部・教授

研究者番号：20398697

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：呼吸困難はよく見られる症状であるが、その発生機構には不明な点が多い。脳波双極子追跡法を用い、呼吸困難発生時の脳内活動を捉えた。対象は健常男性である。再呼吸バッグにてCO<sub>2</sub>による呼吸負荷を行い、その間の脳波、換気量、呼吸困難感を測定した。CO<sub>2</sub>負荷により換気量、呼吸困難のいずれも増加した。吸息に伴う脳電位を検出し、脳波双極子追跡法により電源を推定すると、吸息後100 ms内で、左眼窩前頭葉、左上前頭回、100 msから200 msで左帯状回前部、300 ms内に左の島と扁桃体に脳内活動電位が収束した。本結果から、呼吸困難発生時に負の情動に関連する部位などで活動が高まることが明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：We investigated brain areas associated with dyspnea using electroencephalogram dipole (EEG/DT) modeling. We measured EEG and respiration simultaneously during CO<sub>2</sub> rebreathing, which induced dyspnea and allowed us to find inspiration-related potentials during dyspnea. Our EEG/DT modeling showed that the left superior frontal and left orbitofrontal cortex (OFC) were active during the 100 ms after inspiration onset. In the next 100 ms, the anterior cingulate cortex was activated, followed by the superior frontal and OFC. At 200 ms to 300 ms, dipoles finally converged in the left insula and amygdala. The first component of inspiration-related potentials involved frontal areas that play a role in the intention to inspire and emotional guidance, while the late component incorporated areas related to emotional reaction. Dyspnea with increasing ventilation could involve intentions to continue inspiration, and the perception of dyspnea could be associated with unpleasant emotions.

研究分野：呼吸生理学、呼吸器内科学

キーワード：呼吸困難 情動 脳内活動 脳波双極子追跡法 扁桃体

1. 研究開始当初の背景

(1) 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) における呼吸困難は、患者の生活の質を低下させる最大の要因である。現在でも呼吸困難に悩む多くの患者が存在し、新たな解決策が望まれている。呼吸困難の主たる原因は、低酸素ではなく、肺の過膨張である。我々のグループは、肺過膨張そして呼吸困難対策として、呼吸筋ストレッチ体操と呼吸筋コンディショニング法を開発し、有用性を示してきた (文献 1-3)。

(2) 呼吸困難は感覚だけではなく、痛みと同様に情動の側面を有することが報告されている。特に COPD の呼吸困難は、Air hunger (空気飢餓感) とよばれるものであり、Air hunger は強い不快情動を引き起こすものである (文献 4)。情動は呼吸リズムとの関連が強い (文献 5)。我々のグループは脳機能イメージング (双極子追跡法) により、不快情動は扁桃体など辺縁系を活性化させることを明らかにし、同時に非代謝性に呼吸数を増加させることを示してきた (文献 6)。逆に快情動は呼吸数を低下させることも示している。

(3) COPD における呼吸リズムの促進は肺過膨張を進展させて呼吸困難増悪の要因となる。COPD では気道閉塞があり、換気需要とりわけ呼吸数が増え、呼気時間が確保できず、呼気量 < 吸気量となる。そのため肺内への「空気のとらえこみ現象」が起きて肺の過膨張が進行する。これは動的肺過膨張と呼ばれ、労作時呼吸困難の主たる原因である。

(4) 我々は呼吸困難自体が不快情動を介して、非代謝性に呼吸数を増加させると考えた。すなわち COPD においては呼吸困難に起因する不快情動が呼吸数を増加させ、動的肺過膨張を進展させる可能性があるかと予想された。我々は COPD において次のような呼吸困難の悪循環ループを想定した。動的肺過膨張によって呼吸困難が起こり、呼吸困難によって不快情動が発生する。その不快情動は呼吸リズムの促進を介してさらに肺過膨張を増悪させ、その結果呼吸困難がさらに増悪する。そうであるならば今後の呼吸リハビリテーションにおいて情動面へも積極的に介入する必要があるのでは考えた。そのためにまず呼吸困難と情動に関する基礎的な研究が必要であり、本研究はそのひとつである。

2. 研究の目的

(1) 呼吸困難の情動面にアプローチする呼吸リハビリテーションの臨床展開に向け、呼吸生理学的、神経生理学的方法を用いて、このアプローチに関する基礎的な学術的背景を得ることである。

(2) 以前に呼吸困難と呼吸リズム形成に関連があることを示した (文献 7)。しかし情動

の関与はまだ明らかではない。本研究では、呼吸困難と呼吸リズム形成の間に情動が存在すること明らかにし、情動的アプローチに関する生理学的な裏付けを得ることである。

3. 研究の方法

健常男性 5 名 (年齢平均 22.6 歳) を対象とし、昭和大学医の倫理委員会にて承認された説明文に同意し、署名の後に実験を行った。被験者にフェイスマスクに装着したトランスデューサーに 5% の二酸化炭素 (CO<sub>2</sub>) を含んだバックを装着し、再呼吸法による呼吸刺激を行なった。脳波は国際 10-20 法により電極を設置し測定し、被験者はフェイスマスクを着用し呼吸数、1 回換気量、分時換気量、呼気終末炭酸ガス濃度を測定し呼吸の流量と脳波を同時記録した。CO<sub>2</sub> 上昇に伴って変化する呼吸困難感をボルグスケールにて測定した。これまでに呼吸困難に関与する脳内部位の同定が様々な脳機能解析法により研究されてきた。しかし機能的磁気共鳴画像 (fMRI) における活動部位同定の結果は空間分解能に優れるが、時間分解能に欠ける。本研究では吸息時に同期した呼吸困難感を意図的に誘発させ、吸息に伴って増加する息苦しさの情動変化を脳内活動の変化から捉えることを目的とし、脳波 (EEG) 解析ソフトを用いて時間分解能に優れた EEG 双極子追跡法 (EEG /DT 法) にて同定した。

4. 研究成果

(1) CO<sub>2</sub> 再呼吸刺激により呼気終末炭酸ガス濃度が有意に上昇した (図 1、安静時、5.9%、CO<sub>2</sub> 再呼吸、7.6%)。同時に測定した呼吸波形より、1 回換気量 (安静時、670 mL、CO<sub>2</sub> 再呼吸、1217 mL)、分時換気量 (図 2、安静時 9.21 L、CO<sub>2</sub> 再呼吸、21.32 L) のいずれもが CO<sub>2</sub> 再呼吸にて有意に増加した。呼吸困難も有意な上昇を示した (図 3)。

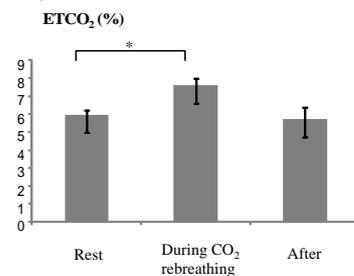


図 1 呼気終末炭酸ガス濃度

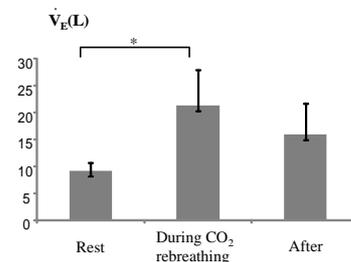


図 2 分時換気量

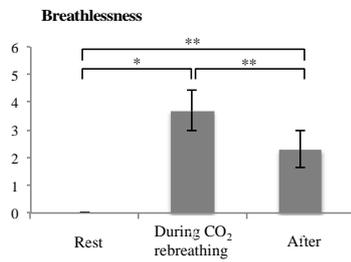


図3 呼吸困難

(2) CO<sub>2</sub>再呼吸時の吸息に一致させて脳波を総加算し、吸息に伴う脳電位を検出し双極子追跡法にて電源を推定した。加算脳波では吸息開始後 100 ms で陰性波、250 ms で陽性波を認め、吸息に伴う苦しさに関連した呼吸関連電位が検出された(図4)。

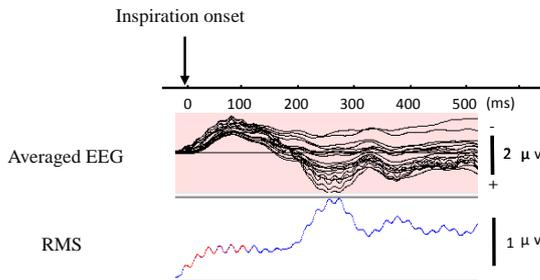


図4 呼吸関連電位

(3) EEG/DT 法によりこの電位の電源は吸息後 100 ms 内で、左眼窩前頭葉、左上前頭回に、100 ms から 200 ms で左帯状回前部、300 ms 内に左の島と扁桃体に活動が収束した(図5、図6、図7)。

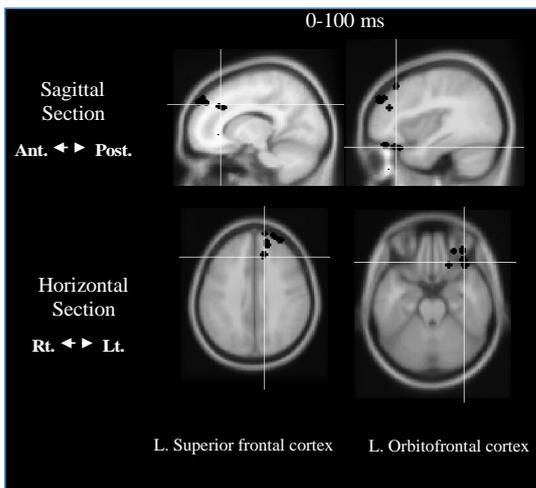


図5 0-100 ms

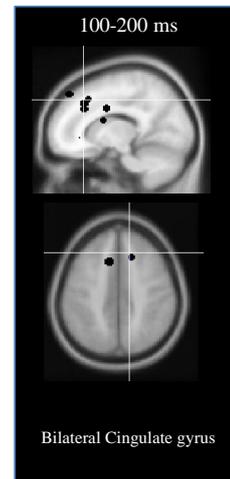


図6 100-200 ms

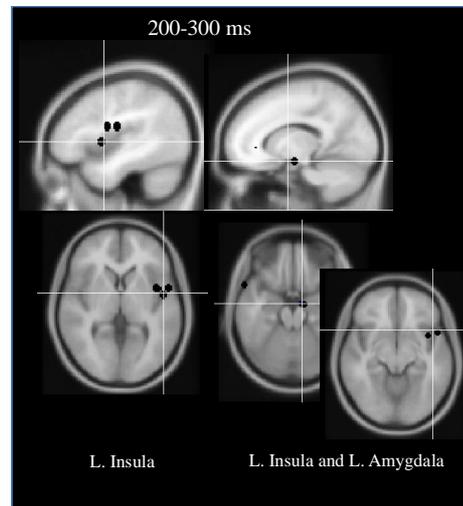


図7 200-300 ms

(4) 眼窩前頭葉は情動の評価に関わる部位と言われており、また前頭回、帯状回前部は運動の企画、決定に関与していると言われていた。吸息開始後 200 ms 内でのこれらの部位の活動は、沸き上がる負の情動の評価、また息苦しさに伴う次の呼吸への期待、随意呼吸が関与していると考えられる。また吸息開始後の後半部においては呼吸化学受容器、肺伸展受容器から求心性の入力を受けるとされる島の活動が認められた。島は情動に関与した辺縁系との連絡が密であり、同時に負の情動に関与した扁桃体の活動も認められた。本結果から息苦しさの情動では次の吸息への期待、随意呼吸に関与する部位と不快情動が同時に関与していることが示された。

(5) 本研究では吸息時に同期した呼吸困難感を意図的に誘発させ、吸息に伴って増加する呼吸困難の情動変化を脳内活動の変化から示した。従来の方法とは異なり、呼吸困難に伴う脳内活動部位は EEG /DT 法による高い

時間分解能をもって明らかとなった。EEG /DT法によって呼吸困難出現時に吸息に伴って負の情動領域が活動することが示された。従来から呼吸困難は主として吸息に伴って起きるものとされ、吸息に同期させた解析はより合目的である。本研究により呼吸困難対策として情動面にアプローチする方策の必要性が生理学的に確認された。今後の方向性として、負の情動に対してどのように向き合うのか、具体的な方策を示していくことが必要であると考えている。

#### <引用文献>

1. Minoguchi, H. et al. Intern Med 41, 805-812 (2002).
2. Izumizaki, M. et al. J Appl Physiol 101, 298-306 (2006).
3. Izumizaki, M. et al. Respir Med 102, 970-977 (2008).
4. Banzett, R. B. et al. Am J Respir Crit Care Med 177, 1384-1390 (2008).
5. Homma, I. & Masaoka, Y. Exp Physiol 93, 1011-1021 (2008).
6. Masaoka, Y. et al. J Physiol 566, 979-997 (2005).
7. Izumizaki, M. et al. Respir Physiol Neurobiol, (2011).

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

#### [雑誌論文](計4件)

Seino T, Masaoka Y, Inagaki K, Izumizaki M, Breathlessness-related brain activation: electroencephalogram dipole modeling analysis, The Showa University Journal of Medical Sciences, in press. 査読有  
<https://www.jstage.jst.go.jp/browse/sujms>

Masaoka Y, Harding IH, Koiwa N, Yoshida M, Harrison BJ, Lorenzetti V, Ida M, Izumizaki M, Pantelis C, Homma I. The neural cascade of olfactory processing: a combined fMRI-EEG study. Respir Physiol Neurobiol. 2014; 204: 71-77. 査読有  
DOI:  
10.1016/j.resp.2014.06.008.

Masaoka Y, Izumizaki M, Homma I. Where is the rhythm generator for emotional breathing? Prog Brain Res. 2014; 209: 367-377. 査読無  
DOI:  
10.1016/B978-0-444-63274-6.00019-9.

Ohashi S, Izumizaki M, Atsumi T, Homma I. CO<sub>2</sub> homeostasis is maintained in conscious humans by regulation of tidal volume, but not of respiratory rhythm. Respir Physiol Neurobiol. 2013; 186: 155-163. 査読有  
DOI:  
10.1016/j.resp.2013.01.008.

#### [学会発表](計4件)

Yuri Masaoka, Masaki Yoshida, Nobuyoshi Koiwa, Masahiro Ida, Ikuo Homma, Masahiko Izumizaki, Synchronization between respiratory cycles and olfactory neural activations - EEG and fMRI study-, 第92回日本生理学会大会, 2015年3月23日, 神戸国際会議場(兵庫県神戸市)

清野毅俊, 政岡ゆり, 泉崎雅彦, 息苦しさにおける脳内活動部位, 第61回昭和大学学士会総会, 2014年12月6日, 昭和大学(東京都品川区)

泉崎雅彦, COPDの呼吸困難感のメカニズム, 第21回板橋在宅呼吸ケア研究会, 2014年1月24日, ハイライフ板橋(東京都板橋区)

泉崎雅彦, COPDの息切れ機序, 第23回神奈川在宅呼吸管理研究会, 2013年11月9日, 横浜シンポジウム(神奈川県横浜市)

#### [図書](計2件)

泉崎雅彦, メジカルビュー, 呼吸リハビリテーションの理論と技術改訂第2版, 2015, 38-42

政岡ゆり, 泉崎雅彦, 真興交易, 身体運動と呼吸・循環機能, 2012, 54-62

#### [産業財産権]

出願状況(計0件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
出願年月日:  
国内外の別:

取得状況(計0件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:

出願年月日：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

泉崎 雅彦 (IZUMIZAKI, Masahiko)  
昭和大学・医学部・教授  
研究者番号：20398697

(2) 研究分担者

( )

研究者番号：

(3) 連携研究者

本間 生夫 (HOMMA, Ikuo)  
昭和大学・医学部・名誉教授  
研究者番号：20057079

政岡 ゆり (MASAOKA, Yuri)  
昭和大学・医学部・講師  
研究者番号：70398692