

研究種目：基盤研究(B)
 研究期間：2006-2008
 課題番号：18390425

研究課題名（和文） 末期がん患者の呼吸困難感発生の機序の解明と治療法の開発を目指した研究

研究課題名（英文） Studies on the mechanisms of dyspnea in terminal cancer patients and for establishment of a new therapy for dyspnea

研究代表者

西野 卓 (NISHINO TAKASHI)
 千葉大学・大学院医学研究院・教授
 研究者番号：80009703

研究成果の概要：呼吸困難感に影響を与えると考えられている様々な要因に検討を加え、以下の結論を得た。1) 呼吸困難感の質を識別するものとは別に量的な差を識別できる中枢機構が存在する。2) トロメタモール(THAM)は呼吸性アシドーシスを是正すると同時に呼吸困難感を緩和し、呼吸困難緩和に有用である。3)呼吸困難と疼痛が同時に存在する場合、呼吸困難が疼痛に及ぼす影響には性差が存在し、この性差に吸気努力に伴う呼吸系力学変化が関与する。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
18年度	3,400,000	1,020,000	4,420,000
19年度	2,300,000	690,000	2,990,000
20年度	2,700,000	810,000	3,510,000
年度			
年度			
総計	8,400,000	2,520,000	10,920,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・麻酔・蘇生学

キーワード：呼吸困難、末期がん患者、トロメタモール、性差

1. 研究開始当初の背景

呼吸困難感は末期がん患者全体の 60%近くに発生すると言われているが、有効な治療法がほとんど無い。これは、呼吸困難感の発症機序や治療に関する研究が疼痛に対する研究に比較して著しく遅れていることに起因すると考えられる。呼吸困難の発生機序を明らかにすることにより、新しい治療法の開発の可能性が出てくる。

2. 研究の目的

本研究の目的は末期がん患者の呼吸困難感に影響を与えると考えられる様々な要因を量的および質的の両面から分析し、末期がん

患者における呼吸困難発生の機序をより明確にし、さらにその機序に基づいた新しい呼吸困難感治療法を生み出すことである。

3. 研究の方法

健常成人を被験者とし、マスク、ニューモタコグラフ、一方弁からなる実験装置を装着し、安静自発呼吸状態を保った。同時に、マスク内圧、気流速、一回換気量、呼気二酸化炭素濃度など呼吸諸量変数を測定した。呼吸困難感を二酸化炭素負荷、粘性抵抗負荷、弾性抵抗負荷、息こらえなどによって発生させ、その間に発生する呼吸困難感を VAS スコア (VAS 0:全く苦しくない ; VAS 100:我慢で

きないほど苦しい) で測定した。以上の測定を基本とし、以下の幾つかの異なる条件で研究を施行した。

研究 1) 23 名の健康被験者を対象として、二酸化炭素負荷、吸気抵抗負荷、呼気抵抗負荷を加えた場合に発生する呼吸困難感を量的および質的な面から検討した。量的な呼吸困難感の評価は上述の VAS スコア測定で行い、質的な評価は我々が作成した呼吸困難感表現リストから被験者が該当する感覚を選択する方法で行った。

研究 2) 14 名の健康被験者 (年齢 23-25 歳) を対象とした。被験者に対して、弾性抵抗負荷+高二酸化炭素による呼吸負荷を与え呼吸困難感を発生させ、その際発生する呼吸困難感を VAS スコアで評価した。呼吸負荷後 10 分の時点で THAM (0.3mol/L) を 0.4ml/kg/分の速度で投与し、呼吸諸量変数の変化、VAS スコアの変化などについて検討した。

研究 3) 58 名の被験者を 3 つの群に分け、咳の呼吸困難 (air hunger) に及ぼす影響について検討した。被験者には息こらえ (breath-holding) を限界点 (breaking point) まで持続させ、同時に VAS スコアで air hunger 感を評価した。息こらえ限界点に達した後の呼吸再開は①自然な自発呼吸 (free breathing)、②30%クエン酸エアゾール 20 秒間吸入、③20 秒間の自発的な咳 (voluntary cough)、④20 秒間のあえぎ呼吸 (panting) で行い、同時に呼吸諸量の測定と VAS スコア変化を連続的に記録した。また、58 名中 21 名の被験者では息こらえを行わない状態で自発的な咳および 20%クエン酸吸入による咳誘発をいった。その後 4%のリドカイン吸入を行い、①②③の手順を繰り返した。

研究 4) 疼痛と呼吸困難間の相互作用の性差を検討した。健康男子および女子被験者各 30 名に呼吸負荷を与え、呼吸困難状態を作り、その状態で前腕部に熱プローベで疼痛刺激を与えた。熱プローベは温度を 40℃から 0.25℃/秒の割合で上昇させ疼痛閾値を測定した。疼痛閾値については呼吸負荷が無く呼吸困難感が存在しない状態での値と比較検討した。

4. 研究成果

研究 1) CO₂ 負荷は一回換気量 (V_T) および分時換気量を増大させた。また、空気飢餓感 (air hunger) および呼吸努力感 (work/effort sensation) からなる呼吸困難感を発生させた。CO₂ 負荷に吸気粘性抵抗を加えると、吸気困難感は増強するが ($\Delta\text{VAS}_{\text{IRL}} = \text{吸気相抵抗負荷時 VAS} - \text{CO}_2 \text{ 負荷時 VAS}$)、呼吸努力感は減少する。CO₂ 負荷に呼気粘性抵抗負荷を加えると、呼気困難感は増強したが ($\Delta\text{VAS}_{\text{ERL}} = \text{呼気相抵抗負荷時 VAS} - \text{CO}_2 \text{ 負荷時 VAS}$)、空気飢餓感は低下した。同じ抵抗負荷を加えた場合、吸気抵抗負荷の方が呼気抵抗

より強い呼吸困難感を発生した。CO₂ 負荷に吸気-呼気粘性抵抗負荷を加えると主に呼吸努力感の増強がみられた。また、量的に吸気-呼気抵抗負荷はそれぞれの呼吸相から得られる呼吸困難感の和に等しい値が得られた ($\Delta\text{VAS}_{\text{IERL}} \approx \Delta\text{VAS}_{\text{IRL}} + \Delta\text{VAS}_{\text{ERL}}$) : (図 1)。

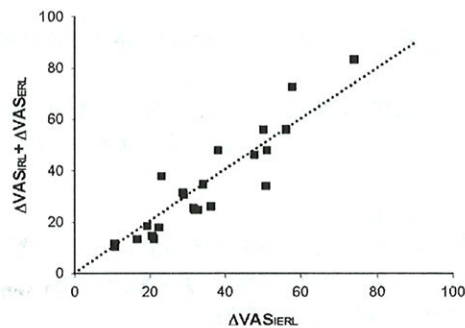


図 1.

本研究の結果は粘性抵抗負荷によって発生する呼吸困難感は呼吸相の違いによってその質が異なること、吸気粘性抵抗負荷と呼気粘性抵抗負荷は量的には相加作用を持つことが明らかになった。CO₂ 負荷により換気は亢進し、呼吸困難感が発生するが、その程度は極めて軽微である。その理由は肺伸展受容器からの求心性入力に呼吸困難感に緩和的に働くためと思われる。吸気負荷および呼気負荷はそれぞれ最大吸気圧、最大呼気圧を増大させるが、必ずしも呼吸中枢からの出力を反映しているとは思えない。その理由は呼気負荷により FRC の増加があり、これが呼吸筋の長さ-張力関係に大きな影響を及ぼすためと考えられる。CO₂ 負荷と吸気負荷時に発生する呼吸困難感と呼気負荷および吸気-呼気両負荷時に発生する呼吸困難感には質的な違いが認められたが、この違いも FRC の変化で一部は説明できる。吸気負荷と呼気負荷は相加作用を持つが、これは呼吸困難感の質を識別するものとは別に量的な差を識別できる中枢機構が存在することを示唆している。

研究 2) 14 名すべての被験者で THAM 投与時間を含む呼吸負荷 20 分に耐えた。呼吸負荷により呼吸性アシドーシスの状態が発生したが、THAM はこの呼吸性アシドーシスを改善した。呼吸負荷開始後、一回換気量、マスク内圧、呼気終末二酸化炭素濃度の増加が発生した、同時に VAS 値の上昇も認められた (図 2)。また、THAM 投与開始後 2 以内に VAS の低下を認めた。さらに THAM 投与後は顕著な呼吸数の低下を認めたが、その原因は主に吸気時間 (T_i) の延長によった。一回換気量 (V_T) には大きな変化は無かったため V_T/T_i 比および分時換気量 (V_T) は顕著に減少した。THAM 投与

により 14 名すべての被験者において VAS スコアの低下を認めた (図 3)。一方、THAM の代わりに生理的食塩水を投与した 7 名においては、2 名が呼吸困難感が限度まで達したため脱落し、残り 5 名においては生理的食塩水による変化を認めなかった。

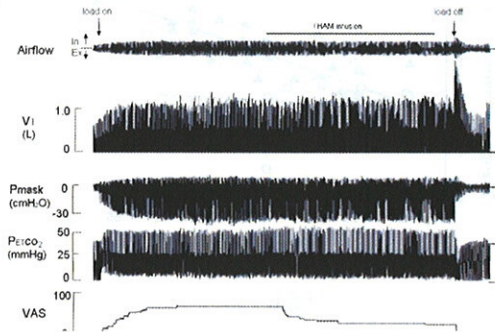


図 2

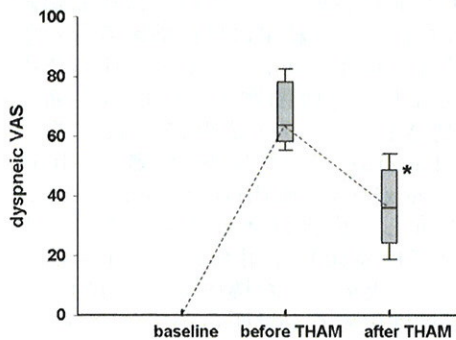


図 3

本研究で THAM 投与により呼吸困難感が緩和することが実証された。この呼吸困難感緩和には呼吸数低下に起因する分時換気量の低下を伴い、顕著な V_T/Ti 比の低下を認めたことから呼吸中枢出力の低下が関与しているものと想定できる。今回の研究で使用した THAM の投与速度は気管内視鏡検査などで短時間の無呼吸状態が望まれる場合に使用されるよりもやや遅い速度であり、ICU などでは今回の研究で使用した速度や量をはるかに超えた条件で使用している。文献的には一日量の総量が 12mmol/kg を超えない限りにおいては安全に使用できるとされている。THAM の副作用として、血糖値低下、脳内圧低下があるが、これらが今回の研究結果に影響したとも思えない。THAM のアシドーシス是正作用は重曹のそれと比較してやや弱いとされているが、THAM の血液内投与は CO_2 産生を伴わないため、換気能力の低下した患者でもより安全に使用できる特徴がある。本研究で THAM が強い呼吸困難感に対して迅速に緩和作用を示した事実は、THAM の呼吸困難感緩和への

臨床応用の可能性を強く示唆するものである。

研究 3)

自然な自発呼吸再開で air hunger VAS スコアは急速に減少したが、自発的な咳、クエン酸誘発による咳発作の状態では air hunger 状態が長く持続した。呼吸パターンの分析から咳発作時には呼吸数増加と一回換気量の減少が顕著であった。クエン酸吸入による咳発作と自発的な咳発作の比較からはクエン酸吸入時で air hunger VAS が有意に高い値を示した (図 4)。

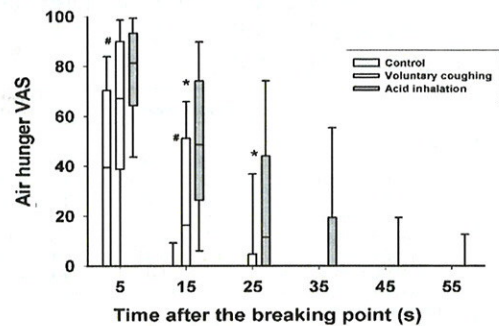


図 4

安静呼吸状態ではクエン酸吸入による咳発作時にも自発的な咳発作にも air hunger は発生しなかった。また、4%リドカインによる気道粘膜麻酔は 30%クエン酸エアゾール吸入による気道刺激を完全に抑制し、息越え後の air hunger も自発呼吸時と差がない状態まで軽減させた。

これらの結果は、咳そのものは air hunger 感覚を発生することにはならないが、air hunger がすでに存在する場合にはその増悪因子になることを示唆している。クエン酸吸入による咳および voluntary cough はいずれも肺イリタント受容器や C-fiber 受容器の興奮をもたらし、これらが air hunger VAS の変化に影響を与えることは容易に理解できる。4%リドカイン吸入はクエン酸吸入による咳誘発を完全に抑制したことから肺イリタント受容器活動を遮断したものと考えられる。この場合 air hunger VAS 変化は free breathing 時の変化と同様であったが、これも肺イリタント受容器活動の抑制で説明できる。また、咳発作発生の一換気量は free breathing 時の一回換気量と比較して相対的に小さく、肺伸展受容器による air hunger 緩和作用も小さいことが考えられる。従って、咳によって air hunger 感覚が増悪する機序としては、一回換気量の低下による肺進展受容器からの呼吸困難感緩和作用の減少、肺イリタント受容器や C-fiber 受容器の興奮によ

る air hunger 感増強作用が考えられる。肺イリタント受容器、C-fiber 受容器、肺伸展受容器は何れも迷走神経求心路を介して中枢に末梢情報を伝えている。本研究の結果から、気道刺激によって発生する咳は呼吸困難感を増悪し、その機序に迷走神経求心路が深く関係することが示唆された。

研究 4)

すべての被験者で呼吸負荷開始と同時に一時的な一回換気量の低下および呼気二酸化炭素分圧増加が生じ、同時に呼吸数の増加および VAS 値の上昇を認めた。これらの呼吸変数は呼吸負荷開始後約 3 分間で安定した状態となった。呼吸変数の男女差は一回換気量および分時換気量で認められたが、これらの差は体表面積で補正することで消失した (表 1)。

	Baseline Breathing	Loaded Breathing
Male subjects		
V_T , l	0.64 ± 0.06*	0.81 ± 0.1†
Rf, breaths/min	12.0 [11.0–15.0]	18.1 [15.0–21.7]†
V_E , l/min	8.3 ± 1.8*	15.1 ± 3.9†
PEtCO ₂ , mmHg	40.0 ± 2.1	48.7 ± 3.0†
Pmax, cm H ₂ O	1.0 ± 0.2	39.7 ± 8.5†
V_T /BSA, l/m ²	0.37 ± 0.03	0.46 ± 0.06†
V_E /BSA, l · min ⁻¹ · m ⁻²	4.7 ± 1.0	8.6 ± 2.2†
Dyspneic VAS score	0	60.0 ± 16.0
Female subjects		
V_T , l	0.57 ± 0.07	0.72 ± 0.12†
Rf, breaths/min	12.1 [11.1–14.3]	18.3 [15.0–20.0]†
V_E , l/min	7.2 ± 1.3	12.9 ± 2.4†
PEtCO ₂ , mmHg	39.8 ± 1.9	50.0 ± 3.5
Pmax, cm H ₂ O	1.0 ± 0.2	34.6 ± 6.6†
V_T /BSA, l/m ²	0.38 ± 0.04	0.48 ± 0.08†
V_E /BSA, l · min ⁻¹ · m ⁻²	4.8 ± 0.9	8.6 ± 1.7†
Dyspneic VAS score	0	64.3 ± 15.9†

表 1

呼吸負荷前の熱疼痛閾値に男女差は認めなかった、呼吸負荷後には男性では熱疼痛閾値の上昇があり、男女差を認めた (図 5)。女性においては性周期の影響を認めなかった。

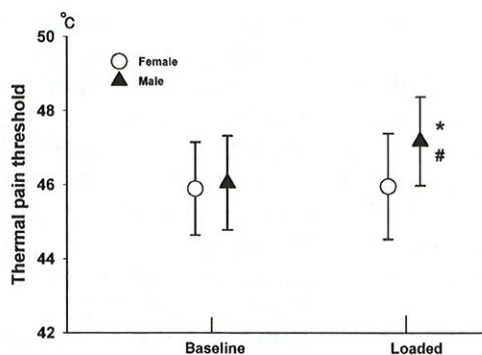


図 5

また、呼吸困難の VAS 値と熱疼痛閾値変の間には男女共に有意な関連を認めなかった。一方、吸気最大陰圧と熱疼痛閾値の間には男性

で有意な相関を認めたが、女性では有意な相関を認めなかった (図 6)。

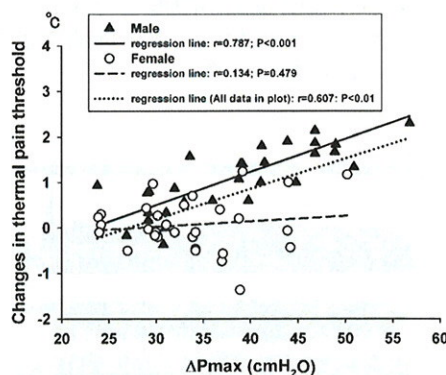


図 6

本研究の結果、呼吸困難の存在下で疼痛閾値の上昇変化に性差があることが明らかになった。すなわち、呼吸困難存在下では男性で疼痛閾値の上昇があるが、女性では疼痛閾値に変化はない。この結果は男性被験者を対象とした最近の研究で Morelot-Panzini ら認めた結果すなわち呼吸困難下では侵害疼痛反射が抑制されるという結果に一致する。Morelot-Panzini らは呼吸困難が DNIC (diffuse noxious inhibitory controls) システムを介して内因性オピオイドの分泌を促すことで疼痛緩和作用をもたらす可能性を示唆した。どのような機序でこの DNIC システムが活性化するかは明らかでないが、吸気最大陰圧と疼痛閾値との間に有意な相関が存在することから、呼吸筋あるいは気道系に存在する受容器特に C 線維受容器が過剰に刺激され、この求心性入力が DNIC を活性化する可能性が示唆される。疼痛における性差を発生させるその他の可能性として性ホルモンの変化が挙げられるが、本研究では女性の性周期と疼痛閾値の間には有意な相関を認めなかった。従って、血清レベルでの性ホルモンの変化が呼吸困難下での疼痛閾値に及ぼす影響は少ないと考えられる。また、疼痛感知の性差は精神・心理的要素や社会的要素に関連している可能性もあるが、本研究ではこれらに対する検討は行わなかった。本研究の結果から明らかになった呼吸困難下での疼痛閾値の性差はがん患者の疼痛コントロールに考慮されるべき要因となる。

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 6 件)

- ① Nishino T: Aggravation of dyspnea by cough-Vagal mechanisms. Pulm

Pharmacol Ther 22:102-107, 2009. (査読有)

- ② Nishino T, Isono S, Shinozuka N, Ishikawa T: Coughing induced by airway irritation modulates the sensation of air hunger. *J Physiol*, 586. 2: 649-658, 2008. (査読有)
- ③ Nishino T, Isono S, Ishikawa T, Shinozuka N: Sex differences in the effect of dyspnea on thermal pain threshold in young healthy subjects. *Anesthesiology* 109: 1100-1106, 2008. (査読有)
- ④ Nishino T: Pathophysiology of dyspnea evaluated by breath-holding test: studies of furosemide treatment *Respiratory Physiology & Neurobiol* 2008 Nov 25. [Epub ahead of print] (査読有)
- ⑤ 西野 卓:呼吸生理の基礎と臨床. 日本臨床麻酔学会誌28:711-721, 2008. (査読無)
- ⑥ Nishino T, Isono S, Ishikawa T, Shinozuka N: An additive interaction between different qualities of dyspnea produced in normal human subjects. *Respir Physiol & Neurobiol*. 155: 14-21, 2007. (査読有)

[学会発表] (計 5 件)

- ① Nishino T: Cough and dyspnea. 5th International Symposium on cough. June 26-28th, 2008, London
 - ② 西野 卓:呼吸困難の生理。第28回日本臨床麻酔学会、平成20年11月20日、京都
 - ③ 西野 卓:呼吸生理の基礎と臨床。第27回日本臨床麻酔学会、平成19年10月25日、東京
 - ④ 西野 卓:だから呼吸は面白い。日本麻酔科学会リフレシャークース、平成19年6月2日、札幌
 - ⑤ 西野 卓:上気道反射の役割、国際歯科麻酔学会。平成18年10月5日、横浜
- [図書] (計 3 件)

- ① 西野 卓、篠塚典弘。最新整形外科体系第9巻周術期管理、リスク管理、疼痛管理：呼吸系モニタリング、糸満盛憲専門編集、外須美夫編集協力、中山書店2008、pp116-124
- ② 西野 卓。全身麻酔中の換気、麻酔実践テキスト、武田純三、森田茂穂編、南江堂2008、pp133-135.
- ③ 西野 卓：周術期の呼吸管理、克誠堂出版2007、263頁。

6. 研究組織

(1)研究代表者

西野 卓 (TAKASHI NISHINO)
千葉大学・大学院 医学研究院・教授
研究者番号：80009703

(2)研究分担者

飯寄奈保 (NAHO IIYORI)
千葉大学・医学部付属病院・助教
研究者番号：10400970

(3)連携研究者