日本臨床麻酔学会第28回大会教育講演

呼吸困難の生理

西野　卓*

［要旨］生理学的に呼吸困難と疼痛には多くの点で共通することが多く，疼痛の生理学に精通している麻酔科医には呼吸困難は比較的研究しやすいテーマと思われる．呼吸困難は異常な呼吸感覚であり，その発生にはいくつかの感覚受容器の働きが重要である．呼吸困難の発生機序としては，感覚受容器からの求心性入力と中枢からの運動出力とに解離が存在する場合に呼吸困難感が発生するという考え方，すなわち中枢–末梢ミスマッチ説が最も有力である．さらに，最近の画像分析研究で呼吸困難感発生には疼痛発生と同様に帯状回(Gyrus cinguli)，島(Insula)など情動に関連した大脳部位の重要性が指摘されている．がん患者の呼吸困難の治療に関しては，疼痛と比較して選択できる薬物や方法の幅はきわめて狭く，今後の研究が必要となっている．

キーワード：呼吸困難，スティーブンスの法則，迷走神経受容器，化学受容器，中枢–末梢ミスマッチ

（日臨麻会誌 Vol.29 No.4, 341 ～ 350, 2009）

はじめに

麻酔科医が呼吸困難を有する患者に遭遇する機会は決して少なくはない．例えば，COPD患者の麻酔や呼吸管理を行う場合，あるいは緩和病棟でがん患者が難治性の呼吸困難を訴えている場合などがその例である．また，生理学的に呼吸困難と疼痛には多くの点で共通することが多く，疼痛の生理学に精通している麻酔科医には呼吸困難は比較的研究しやすいテーマと思われる．しかし，呼吸困難を専門に研究している麻酔科医は少なく，普通の麻酔科医が呼吸困難の生理を学ぶ機会は少ないのではないかと思われる．本稿では呼吸困難の基礎的および臨床的側面を生理学的立場から概説する．

Ⅰ　呼吸困難の疫学

欧米におけるCOPDの有病率は5.7～8.6%と報告されている[1]．わが国におけるCOPD疫学調査研究(NICE study)の結果でも同様の有病率が示され，潜在的には約530万人の患者がいるのではないかと予測されている[2]．呼吸困難はこれらの患者における最もありふれた症状である．また，呼吸困難は肺疾患だけではなく，心疾患，神経・筋疾患，がん患者などでも主要な症状となっている．呼吸困難の治療が必要となるがん患者について，Reubenら[3]は末期がん患者の70％が呼吸困難を訴え，28％は中

*千葉大学大学院医学研究院麻酔学領域

著者連絡先　西野　卓
〒260–8670　千葉市中央区亥鼻1–8–1
千葉大学大学院医学研究院麻酔学領域(B1)

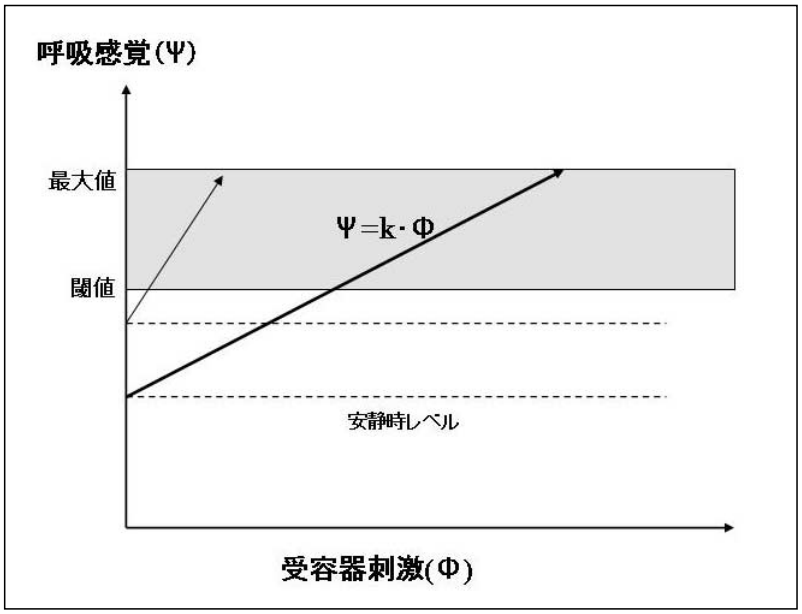

図1　受容器刺激と呼吸感覚の関係
感覚の強さと刺激はスティーブンスの法則で$\Psi = k \times \Phi^n$の関係がある．実験的に呼吸抵抗負荷時の場合にはn＝1に近い値をとることが知られている．したがって，スティーブンスの法則は$\Psi = k \times \Phi$で表わされる．

等度以上の呼吸困難であることを報告している．高齢者では特に大きな病気を合併していなくても呼吸困難は出現する．例えば，65歳以上の老人では30%以上が通常の生活行動のなかで呼吸困難を感じるという[4]．

Ⅱ　感覚生理の立場からみた呼吸困難

呼吸困難は主観的臨床症状であるが，通常“呼吸時の不快な感覚”と定義される感覚であり，感覚面を強調する点から“呼吸困難感”と呼ばれることが多い．呼吸困難感を一つの感覚としてとらえた場合，ほかの感覚と同様に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，呼吸困難感という特異的な感覚が発生するものと考えられる．また，感覚であることから$\Psi = k \times \Phi^n$の式で表わされるスティーブンスの法則が応用できる．ここでΨは感覚の強さを，kは定数を，またΦは呼吸刺激を表わす．したがって，呼吸感覚＝k×(呼吸刺激)^{n}となる．スティーブンスの式を変形すると$\log \Psi = n \log \Phi + \log k$となり，直線として扱えば処理が簡単になるが，二酸化炭素負荷や呼吸抵抗負荷などの呼吸刺激を加えた場合，nは1に近い値をとるので，呼吸感覚におけるスティーブンスの式は$\Psi = k \times \Phi$で直線として取り扱うことができる(**図1**)．**図2**は正常被験者における息こらえ時の呼吸困難感発生をみたものであるが，息こらえ開始に20秒前後の呼吸無感覚時間があり，その後直線的な呼吸困難感の増強があることを示している．

Ⅲ　呼吸困難の発生機序

呼吸困難は感覚であることから，呼吸刺激が感覚受容器を刺激することによって発生する．現段階では**表1**に示す受容器が呼吸困難発生に関与すると考えられている．

1．呼吸困難発生に関与する受容器

1)迷走神経受容器

気道や肺には多くの受容器が存在し，その多くは肺迷走神経に支配されている．肺イリタント受容器，

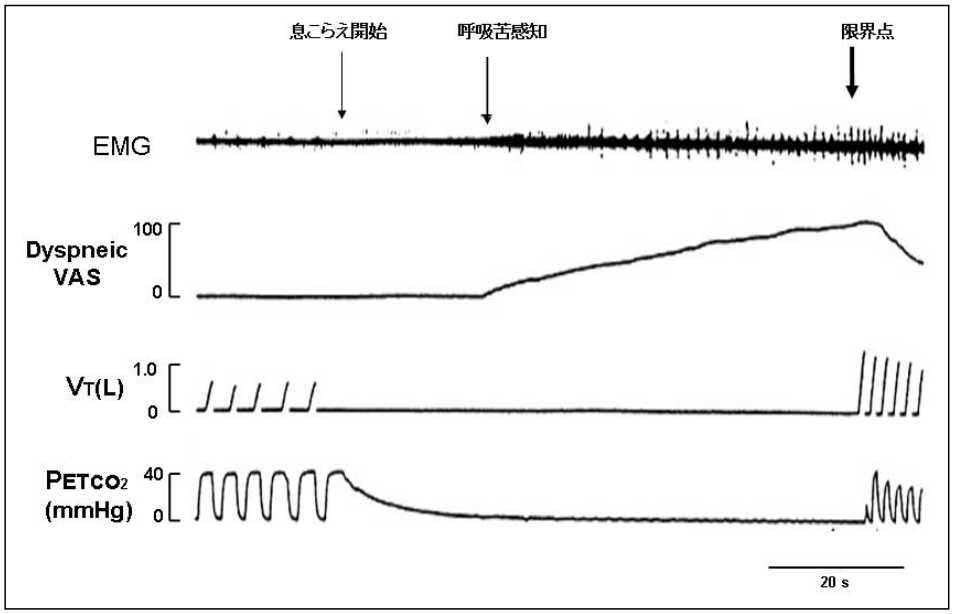

図2　息こらえ時の呼吸困難感の発生
酸素吸入時での息こらえ開始後10数秒で呼吸困難感が発生し，ほぼ直線的に呼吸困難感(dyspneic VAS)が増強する．この場合の呼吸刺激は二酸化炭素上昇である．

表1　呼吸困難発生に関与する受容器

1．Vagal receptors(irritant, pulmonary stretch, c−fiber)
2．Chemoreceptors(peripheral, central)
3．Muscle & tendon receptors
4．Upper airway receptors
5．Central corollary discharge receptors

肺伸展受容器，C線維受容器などが代表的なものであるが[5]，これらのうち，肺イリタント受容器やC線維受容器は咳や気管支収縮などに関与すると考えられている[6]．しかし同時に，これらの受容器は呼吸困難発生に最も関連する受容器と考えられている[7]．一方，肺伸展受容器は肺伸展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[8]，呼吸困難感発生に抑制的な役割を果たしていると考えられている．また，この受容器の活動の低下や抑制は呼吸困難感発生を増進すると考えられる[7]．このように迷走神経受容器には，呼吸困難感の発生や増悪に関与する受容器と，逆にその緩和に関与する受容器との2つの性質の異なる受容器が混在している．したがって，迷走神経ブロックや局所麻酔薬吸入による迷走神経活動遮断作用は呼吸困難感を緩和する場合と逆に増悪する場合とがある．例えば，喉頭全摘患者で下気道を局所麻酔薬で麻酔した場合，呼吸困難感は増悪したとする報告[9]がある．一方，肺静脈閉塞患者に由来した呼吸困難に対して迷走神経ブロックが有効であったとする報告[10]がある．

2)化学受容器

血液中の化学調節因子，pH，$PaCO_2$，PaO_2は肺における換気変化の大きさによってそのレベルが決定される一方，換気変化の結果発生した化学調節因子のレベルは呼吸中枢の活動に影響を及ぼす．すなわち，ネガティブ・フィードバックによる化学性呼吸調節が行われている．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CO_2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．末梢化学受容器も中枢化学受容器と同様に動脈血液中のCO_2によって刺激されるが，この刺激効果は弱

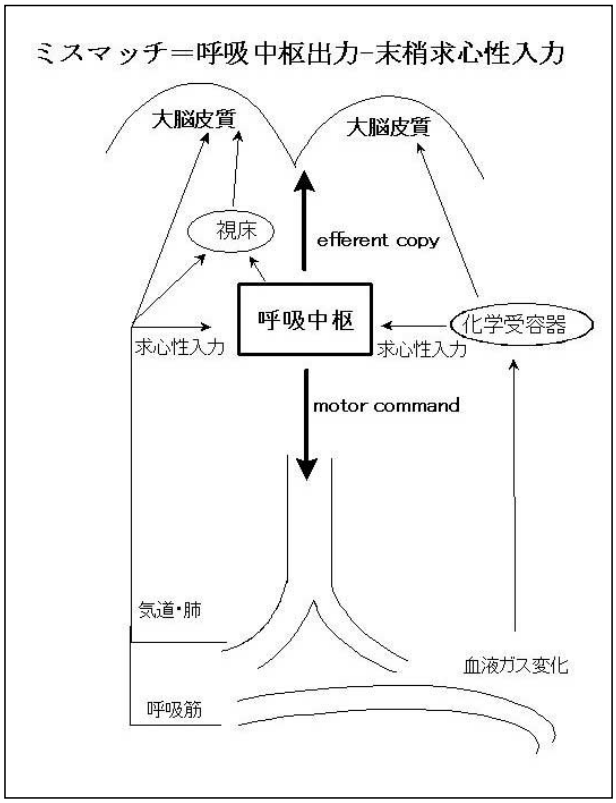

図3　呼吸困難における motor command 説
大脳皮質感覚野で呼吸出力と求心性入力の差からミスマッチを感じ，呼吸困難感が発生する．

く，最も特徴的なのは低酸素によって強く刺激されることである[11]．化学受容器の刺激が呼吸困難を促す機序は呼吸中枢活動亢進に伴う間接的な影響とされている．化学受容器の刺激が直接的に呼吸困難感を発生させるか否かについては議論がある．

3)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神経受容器は存在する．換気は呼吸筋の律動的収縮によって生じるが，気道抵抗が上昇した状態で同じ換気量を保持しようとすれば，当然ながら呼吸筋の収縮増強が必要になる．腱や呼吸筋の内部には筋紡錘のような筋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感発生に寄与する可能性は十分ある．事実，胸壁に振動刺激を加えることで，振動部位や振動方法によって呼吸困難感が強く影響されることが報告されている[12]．

4)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多数の受容器が存在している．呼吸・気道系になん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感の発生に関与する可能性がある．例えば冷風を顔面に送風したり[13]，メントールを吸入したり[14]すると呼吸困難が緩和することが知られているが，これは三叉神経や迷走神経支配下にある神経受容器が冷刺激によって興奮し，その興奮が中枢に伝えられ，その結果として呼吸抑制，呼吸困難感緩和が発生するものと考えられる．

5)呼吸運動出力を感知する中枢受容器

近年，呼吸困難感の程度が呼吸中枢から呼吸筋への運動出力(motor command)と密接な関係をもつことが明らかにされ，いわゆる motor command 説が呼吸困難感発生の機序として提唱されるに至った[15),16]．この説に従うと，呼吸中枢からの運動出力のコピーが中枢内にある受容器(corollary discharge receptor)を介して逆行性に大脳皮質の感覚受容野に伝えられる．このような受容器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，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受容野に伝えることで呼吸困難感発生に関与するものと考えられている[7]．

2. 呼吸困難の発生機序と要因

呼吸困難の発生機序に関してはこれまでも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機序を説明するには不十分であった．近年最も有力とされている仮説は中枢−末梢ミスマッチ説あるいは出力−再入力ミスマッチ説[17]と呼ばれている説であり，これは中枢からの運動出力と神経受容器からの求心性入力に解離あるいはミスマッチが存在する場合に呼吸困難感が発生するという説であ

る(**図3**)．この説はCampbellら[18]が最初に提唱した呼吸筋長さ–張力不均衡説が元となっているが，求心性入力には呼吸筋からの入力のみならず，迷走神経受容器，化学受容器を含むすべての受容器からの入力が含まれる．この説に従えば，換気低下をもたらす気道抵抗負荷時や呼吸筋力低下疾患，さらには呼吸ドライブ亢進をもたらす運動時や化学刺激時などほぼすべての異常環境状況や疾患時に発生する呼吸困難を説明することができる．

1)呼吸ドライブ亢進

呼吸ドライブの亢進は呼吸の努力感を増進する．呼吸の努力感は呼吸筋を収縮させる中枢の出力を感覚することであり，運動出力を感覚することである．この努力感は呼吸困難感を反映していると考えられるが，努力感だけが呼吸困難感に関連しているわけではない．例えば，同じ運動出力でも炭酸ガスのレベルが異なれば，呼吸困難感の強さは異なる[19]．呼吸ドライブ亢進はさまざまな状況で生じるが，これには呼吸負荷代償作用が強く関連している．これは生体内での恒常性を維持するための作用であり，加えられた呼吸負荷に対して呼吸量や血液ガスを一定に保とうとするため必然的に呼吸ドライブの亢進が生じる作用である．その他，呼吸ドライブは痛み刺激や筋肉内での乳酸産生増加に伴い亢進することがある[20]．いずれにせよ，亢進した運動出力と末梢からの入力に差が生じると，呼吸困難感が発生するものと考えられる．

2)呼吸抵抗負荷

喘息発作など気道の径が狭小化して空気の流れが障害されるような状態は粘性抵抗が負荷された状態であり，肺の線維化で弾力が障害される状態は弾性抵抗が負荷された状態である．これらの負荷はいずれも呼吸器の機械的受容器活動を障害すると同時に負荷代償作用によって運動出力が増進し，呼吸困難感が発生する．さらに負荷が過大で代償作用が不十分な場合は低換気となり，血液ガス悪化を伴い呼吸困難感は増大する．

3)呼吸筋力低下

呼吸筋力の低下は中枢からの運動出力と実際に生じる換気の間に大きなミスマッチを発生させることになる．呼吸筋力の低下は神経筋疾患，筋疲労，栄養不足などで生じるが，COPDなどで肺過膨張により呼吸筋の長さに変化が生じた場合も呼吸筋の収縮効率が落ちて呼吸筋力低下が発生する．

4)血液ガス悪化

低酸素血症や高二酸化炭素血症は肺疾患のみならず循環不全の状態でしばしば発生する．これらの血液ガス変化は末梢および中枢化学受容器を興奮させることで呼吸中枢を刺激し，運動出力を増大させ呼吸困難感発生に寄与するものと考えられる．また，PCO_2上昇やPO_2低下が大脳皮質の感覚領域に直接影響する可能性も否定できない．

Ⅳ　呼吸困難感の質

C線維受容器刺激によって発生する疼くような痛みとAδ受容器刺激によって発生する鋭敏な痛みでは痛みの性質に違いがあることはよく知られている．これらの痛みの性質の違いは診断上も治療上も重要な意味をもつことがある．最近の知見から，呼吸困難感も単一の感覚ではなく，発生機序が異なれば質の異なる呼吸困難感が発生することが明らかになってきた[21)～23)]．息こらえをした場合に発生する不快感(空気飢餓感：air hunger)は喘息などの気管支収縮時に発生する胸部狭窄感(chest tightness)や呼吸筋力低下の際に発生する努力感(effort/work sensation)とは大きく異なり識別が可能である．息こらえ時に発生するair hungerは主に化学受容器活動増強に由来し，一部はcentral corollary discharge増強に由来する．また，呼吸努力感は呼吸筋や腱などに存在する機械的受容器活動やcentral corollary discharge増強に由来する．さらにchest tightnessは気管支平滑筋の収縮が関与し，平滑筋内に存在する肺イリタント受容器の活動に由来する可能性がある．

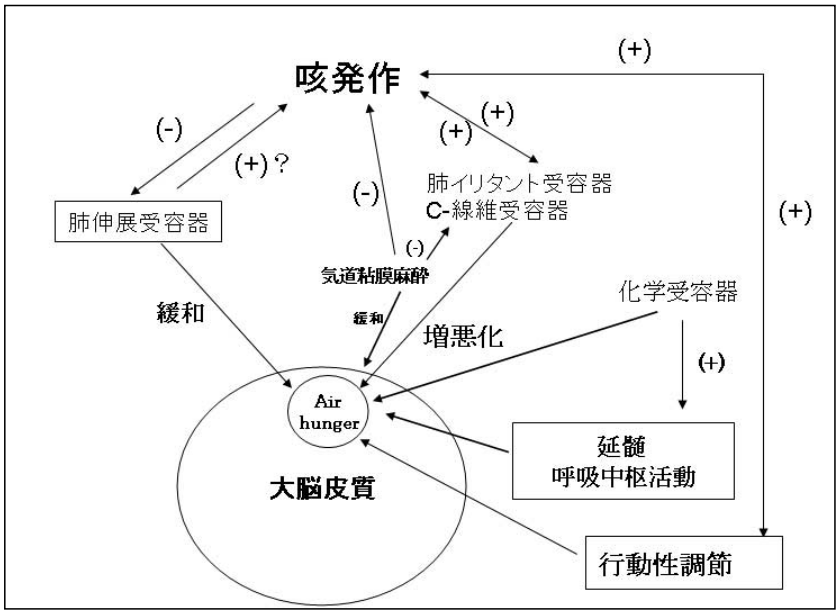

図4　咳発作時の呼吸困難感増悪のメカニズム

咳発作は肺イリタント受容器を活性化し，その活性化は咳反射を増強する．肺イリタント受容器活動増加は呼吸困難感(air hunger)の増悪をもたらす．咳発作時に肺伸展は抑制され，肺伸展受容器の活動低下がある．肺伸展受容器には呼吸困難感緩和作用があるため，その活動低下は呼吸困難感の増悪をもたらす．

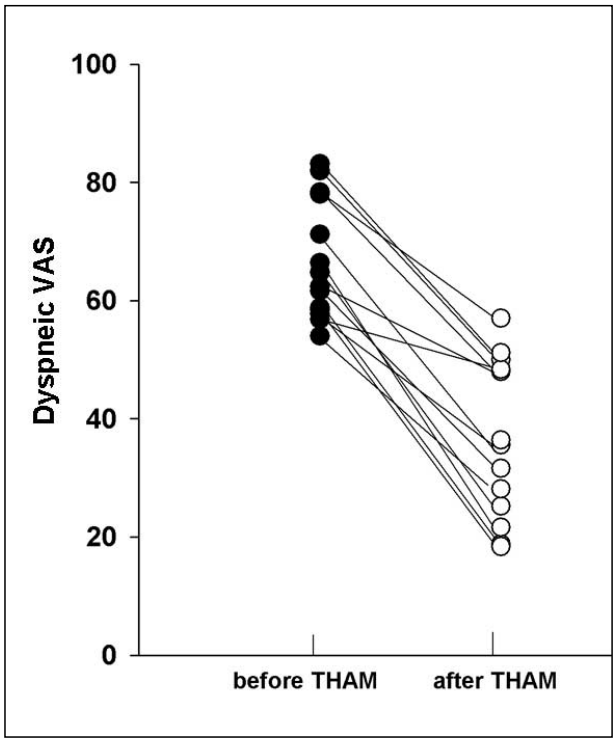

図5　THAM投与による呼吸困難感の緩和

V　呼吸困難の増悪と緩和

呼吸困難は上述した要因によって容易に影響を受ける．われわれは普段の臨床において，COPD患者や末期がん患者が咳発作を起こし，これによって呼吸困難が増悪する状況にしばしば遭遇する．咳発作によって，なぜ呼吸困難が増悪するのであろうか．可能性としては咳発作時の換気不足による血液ガス悪化，迷走神経受容器の肺イリタント受容器やC線維受容器の過剰刺激，同じく迷走神経受容器の肺伸展受容器の活動低下，呼吸筋受容器の異常刺激などが考えられる．われわれの最近の研究[24]で，気道刺激によって発生する咳は呼吸困難感(air hunger)を増悪させることが明らかとなった．そのメカニズムとして，迷走神経内にあるイリタント受容器やC線維受容器の興奮と呼吸困難感緩和作用をもつ肺伸展受容器活動の抑制が同時に発生することが示唆され

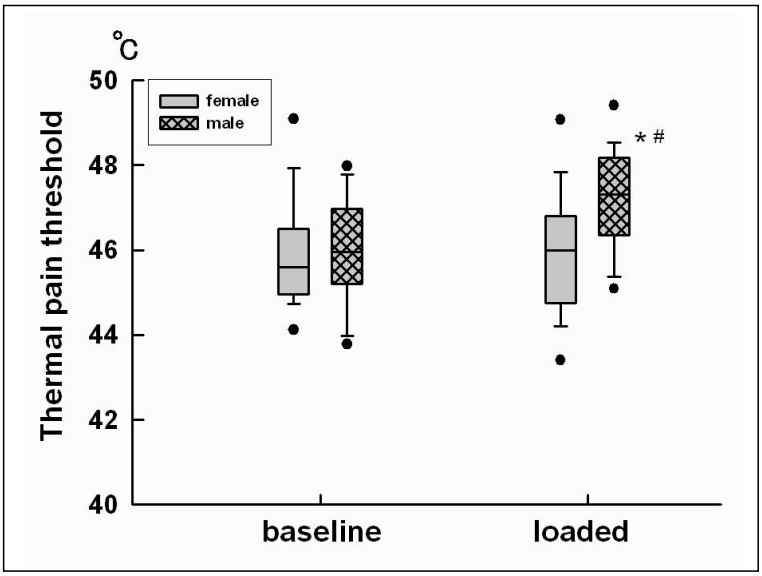

図6　呼吸困難時での疼痛閾値の変化
熱刺激によって疼痛を発生させた場合，呼吸困難発生時には男性でのみ疼痛閾値の上昇を認めた．
＊P＜0.05，呼吸負荷前と比較して；#P＜0.05，女性と比較して

た(**図4**)．一方，呼吸困難は緩和医療の立場からは疼痛とともにQOLを障害する要因になっており，治療の対象となるべき症状である．呼吸困難に関しては，これまで多くの治療法が提唱されているが，オピオイド以外の薬物の使用に関してはEBMの裏づけに乏しいのが現実である[25]．オピオイドの呼吸困難緩和作用は中枢の鎮静作用と呼吸抑制作用によると考えられているが，オピオイドの呼吸困難治療では副作用としての眠気が時に問題になることがある．われわれは以前よりこの問題に取り組んでおり，中枢鎮痛作用を有さず呼吸抑制作用を示す重曹の投与が呼吸困難緩和に有効であることを報告した[26]．しかし，重曹投与は体内でのCO_2産生を促し，重曹による呼吸抑制が体内でのCO_2蓄積を増長させる可能性があった．そこで，CO_2の蓄積を起こさないトロメタモール(THAM)に注目し，最近の研究でTHAMは呼吸性アシドーシスを是正すると同時に呼吸パターンを改善し，強い呼吸困難感緩和作用を有することを示した(**図5**)[27]．今後の臨床でのTHAM応用による呼吸困難緩和の検討が期待される．

Ⅵ　呼吸困難と疼痛の相互作用

呼吸困難と疼痛はともに感覚であり，受容器→求心性神経路→大脳皮質という経路で感覚として認識されるが，最近の神経画像解析技術の進歩で特に視床から大脳皮質にかけては共通する部分が多いことが明らかになっている[28)〜30)]．特に，帯状回(Gyrus cinguli)，島(Insula)など情動に関連した大脳部位は呼吸困難刺激や疼痛刺激で活性化する部分である．このような事実から，呼吸困難と疼痛は共通した神経路を有し，両者が存在する場合には相互作用を働かすことが想定できる．事実，がん患者では呼吸困難と疼痛が同時に存在する場合が多くみられる．呼吸困難と疼痛の相互作用に関係する研究はきわめて少ないが，実験的な呼吸困難感や疼痛を発生させた研究の結果から[31)]は疼痛が呼吸困難感を増悪させる一方，呼吸困難は疼痛に影響を与えないか，与えた

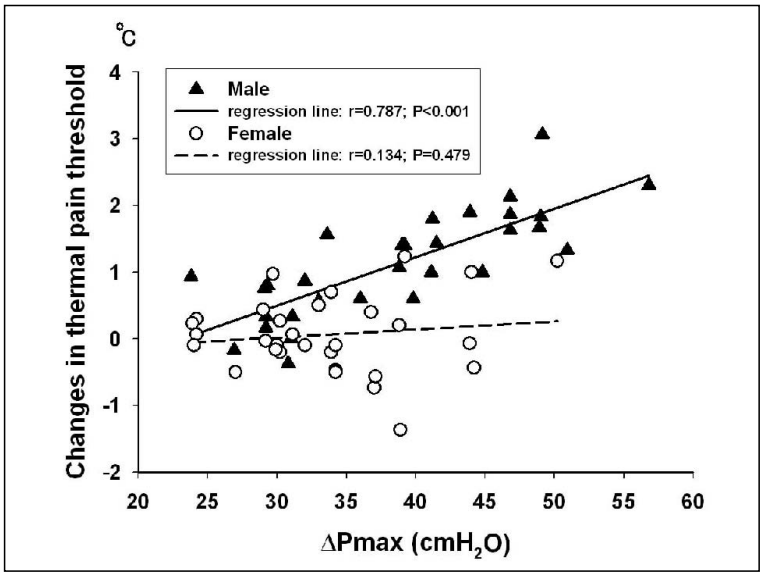

図7　熱疼痛閾値変化と吸気陰圧との関係
男性では吸気陰圧が上昇すると疼痛閾値の上昇が生じた．女性ではこのような関係は認められなかった．　〔文献32)より引用〕

としても疼痛の程度を低下させる方向で働くことが示された．Morélot-Panziniら[32]は最近の研究で，呼吸困難存在下では疼痛が抑制されることを疼痛反射の測定から示した．また，われわれは最近の研究で，このような呼吸困難による疼痛抑制には男女差があることを報告した[33]．すなわち，熱刺激による疼痛閾値を測定した場合，呼吸困難発生前では疼痛閾値に男女差を認めなかったが，呼吸困難発生時には男性でのみ疼痛閾値の上昇を認めた(**図6**)．また，このような疼痛閾値の上昇は最大吸気陰圧と関係することから，呼吸筋活動に深く関連する可能性が示唆された(**図7**)．

おわりに

呼吸困難は“不快な呼吸感覚”あるいは“呼吸時の不快な感覚”と定義される主観的臨床症状である．呼吸困難の発生機序は感覚生理学的立場からの説明が可能であり，近年の神経画像解析の進歩によって，神経路の解剖学的解明も進んできた．このような結果，呼吸困難と疼痛には症状的にも神経画像的にも多くの共通点が存在することが明らかになってきた．呼吸困難の機序や治療に関する今後の研究では疼痛の機序や治療の研究成果をふまえた検討が必要になる．

参考文献

1) Rennard S, Decramer M, Calverley PM, et al. : Impact of COPD in North America and Europe in 2000 : subjects' perspective of Confronting COPD International Survey. Eur Respir J 20 : 799-805, 2002
2) Fukuchi Y, Nishimura M, Ichinose M, et al. : COPD in Japan : the Nippon COPD Epidemiology study. Respirology 9 : 458-465, 2004
3) Reuben DB, Mor V : Dyspnea in terminally ill cancer patients. Chest 89 : 234-236, 1986
4) Horsley JR, Sterling IJ, Waters WE, et al. : Respiratory symptoms among elderly people in the New Forest area as assessed by postal questionnaire. Age Ageing 20 : 325-331, 1991
5) Nishino T : Physiological and pathophysiological implications of upper airway reflexes in humans. Jpn J Physiol 50 : 3-14, 2000
6) Coleridge HM, Coleridge JCG : Reflexes evoked from tracheobronchial tree and lungs, Handbooks of

Physiology, Sec. 3, The Respiratory System, Vol. Ⅱ, Control of Breathing, Part 2. Edited by Fishman AP, Cherniack NS, Widdicombe JG. American Physiological Society, Bethesda, MD, 1986, 395–429
7) American Thoracic Society : Dyspnea. Mechanism, assessment, and management : a consensus statement. Am J Respir Crit Care Med 159 : 321–340, 1999
8) Sant' Ambrogio G : Information arising from the tracheobronchial tree of mammals. Physiol Rev 62 : 531–569, 1982
9) Hamilton RD, Winning AJ, Perry A, et al. : Aerosol anesthesia increases hypercapnic ventilation and breathlessness in laryngectomized humans. J Appl Physiol 63 : 2286–2292, 1987
10) Davies SF, McQuaid KR, Iber C, et al. : Extreme dyspnea from unilateral pulmonary venous obstruction. Demonstration of a vagal mechanism and relief by right vagotomy. Am Rev Respir Dis 136 : 184–188, 1987
11) Fitzgerald RS, Lahiri S : Reflex responses to chemoreceptor stimulation, Handbooks of Physiology, Sec. 3, The Respiratory System, Vol. Ⅱ, Control of Breathing, Part 2. Edited by Fishman AP, Cherniack NS, Widdicombe JG. American Physiological Society, Bethesda, MD, 1986, 313–363
12) Homma I, Obata T, Sibuya M, et al. : Gate mechanism in beathlessness caused by chest wall vibration in humans. J Appl Physiol 56 : 8–11, 1984
13) Schwartzstein RM, Lahive K, Pope A, et al. : Cold facial stimulation reduces breathlessness induced in normal subjects. Am Rev Respir Dis 136 : 58–61, 1987
14) 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
15) Killian KJ, Gandevia SC, Summers E, et al. : Effect of increased lung volume on perception of breathlessness, effort, and tension. J Appl Physiol 57 : 686–691, 1984
16) Manning HL, Schwartzstein RM : Pathophysiology of dyspnea. N Engl J Med 333 : 1547–1553, 1995
17) Schwartzstein RM, Manning HL, Weiss JW, et al. : Dyspnea : a sensory experience. Lung 168 : 185–199, 1990
18) Campbell EJM, Freedman S, Clark TJH, et al. : The effect of muscular paralysis induced by tubocurarine on the duration and sensation of breath-holding. Clin Sci 32 : 425–432, 1967
19) Chonan T, Mulholland MB, Leitner J, et al. : Sensation of dyspnea during hypercapnia, exercise, and voluntary hyperventilation. J Appl Physiol 68 : 2100–2106, 1990
20) Casaburi R, Patessio A, Ioli F, et al. : Reductions in exercise lactic acidosis and ventilation as a result of exercise training in patients with obstructive lung disease. Am Rev Respir Dis 143 : 9–18, 1991
21) El-Manshawi A, Killian KJ, Summers E, et al. : Breathlessness during exercise with and without resistive loading. J Appl Physiol 61 : 896–905, 1986
22) Banzett RB, Lansing RW, Brown R : 'Air hunger' from increased PCO_2 persists after complete neuromuscular block in humans. Respir Physiol 81 : 1–17, 1990
23) Binks AP, Moosavi SH, Banzett RB, et al. : 'Tightness' sensation of asthma does not arise from the work of breathing. Am J Respir Crit Care Med 165 : 78–82, 2002
24) Nishino T, Isono S, Shinozuka N, et al. : Coughing induced by airway irritation modulates the sensation of air hunger. J Physiol 586 : 649–658, 2008
25) Janssens JP, de Muralt B, Titelion V : Management of dyspnea in severe chronic obstructive pulmonary disease. J Pain Symptom Manage 19 : 378–392, 2000
26) Taguchi N, Ishikawa T, Nishino T, et al. : Effects of induced metabolic alkalosis on perception of dyspnea during flow-resistive loading. J Pain Symptom Manage 12 : 11–17, 1996
27) Nishino T, Iiyori N, Isono S, et al. : THAM improves an experimentally-induced severe dyspnea. J Pain Symptom Manage 37 : 212–219, 2009
28) Banzett RB, Mulnier HE, Murphy K, et al. : Breathlessness in humans activates insular cortex. Neuroreport 11 : 2117–2120, 2000
29) Peiffer C, Poline JB, Thivard L, et al. : Neural substrates for the perception of acutely induced dyspnea. Am J Respir Crit Care Med 163 : 951–957, 2001
30) Treede RD, Kenshalo DR, Gracely RH, et al. : The cortical representation of pain. Pain 79 : 105–111, 1999
31) Nishino T, Shimoyama N, Ide T, et al. : Experimental pain augments experimental dyspnea, but not vice versa in human volunteers. Anesthesiology 91 : 1633–1638, 1999
32) Morélot-Panzini C, Demoule A, Straus C, et al. : Dyspnea as a noxious sensation : inspiratory threshold loading may trigger diffuse noxious inhibitory controls in humans. J Neurophysiol 97 : 1396–1404, 2007
33) Nishino T, Isono S, Ishikawa T, et al. : Sex differences in the effect of dyspnea on thermal pain threshold in young healthy subjects. Anesthesiology 109 : 1100–1106, 2008

Physiology of Dyspnea

Takashi NISHINO

Department of Anesthesiology, Graduate School of Medicine, Chiba University

Dyspnea shares many physiological features with pain, and therefore dyspnea seems to be an easy subject to study for anesthesiologists who are familiar with pain physiology. Various sensory receptors in the respiratory system have been reported to play important roles in generation of dyspnea, and dyspnea is the result of a mismatch or a dissociation between motor command and incoming afferent information from the sensory receptors. Recent neuroimaging studies have shown that, like pain, dyspnea activates several distinct areas in the brain cortex such as the gyrus cinguli and the insula. Compared with pain treatment, we have less choice of therapeutic modalities in treatment of dyspnea in cancer patients, and more intensified research in dyspnea therapy is definitely needed. It is expected that anesthesiologists can contribute to the development of research in this field.

Key Words : Dyspnea, Stevens' law, Vagal receptors, Chemoreceptors, Motor command−afferent mismatch