

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 6 月 5 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K21102

研究課題名(和文) 間質性肺疾患患者における咳嗽重症度評価と新規咳嗽制御技術の創出

研究課題名(英文) Assessment of cough severity and creation of a new method for improving cough symptoms in patients with interstitial lung disease

研究代表者

佐藤 隆平 (Sato, Ryuhei)

京都大学・医学研究科・助教

研究者番号：10752058

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、まず間質性肺疾患患者の咳嗽重症度を強度と頻度に分け評価し、咳嗽重症度と病態進行度を含めた臨床指標との関連性を調査した。間質性肺疾患の疾患ごとに咳嗽重症度と臨床指標との関連は異なっていた。また間質性肺疾患患者では、特発性間質性肺炎と胃食道逆流症判定のFスケールスコアは咳嗽強度および頻度と独立して関連しており、予後決定因子とされるComposite physiologic indexは咳嗽頻度とのみ関連する傾向にあった。次に、咳嗽症状がある間質性肺疾患患者に対し胸部固定帯装着の効果を検証した。少数例であったが、咳嗽強度および咳特異的な生活の質は、装着前に比べ、装着後有意に改善していた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、間質性肺疾患患者における咳嗽重症度と臨床指標との関連は疾患ごとに異なること、咳嗽強度および咳嗽頻度に関連する因子は同一ではないことが明確になった。このことは、間質性肺疾患の咳嗽症状を総じて考えるのではなく、疾患ごと咳嗽症状を強度と頻度に分けて評価することが臨床において重要であることを示唆している。また、胸部固定帯は、間質性肺疾患の咳嗽の抑制効果のみならず、患者の生活の質向上につながる可能性があることが分かった。この新規咳嗽制御技術は、咳嗽を呈する他の呼吸器疾患患者への応用の可能性も推測され、新しい咳嗽治療のブレイクスルーになると思われる。

研究成果の概要(英文)：The study evaluated the components of cough, namely, intensity and frequency, in patients with interstitial lung disease (ILD) and examined their association with clinical indices that include disease severity data. The clinical indices were found to be associated with patient-reported cough components based on the ILD subtype. Multivariate analysis of patients with ILD revealed that idiopathic interstitial pneumonias and the score of a frequency scale for symptoms of gastroesophageal reflux disease were independently associated with both cough components; however, the Composite Physiologic Index tended to be independently associated with only cough frequency. This study also assessed the effectiveness of a chest band for the management of cough in patients with ILD. A significant improvement was noted in cough intensity and cough-specific health-related quality of life in these patients after the use of the chest band. However, a small sample size limited the power of the study.

研究分野：呼吸器内科

キーワード：間質性肺疾患 咳嗽

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

間質性肺疾患とは、レントゲン写真やコンピューター断層撮影 (computerized tomography, CT) 画像にて両側肺野にびまん性陰影を認める疾患の中で肺間質を炎症や線維化病変の基本的な場とする疾患の総称である。間質性肺疾患の主要症状に乾性咳嗽がある。その咳嗽の有無は、労作時の酸素飽和度低下などの病態重症度と関連し、また疾患進行度予測に有用であることが示され、咳嗽の有無について把握することは重要である (Ryerson et al. *Respirology*. 2011)。さらに、咳の回数や強度などの咳嗽症状の重症度も病態進行に関与している可能性があるが (Theodore et al. *Chest*. 2012)、現在まで間質性肺疾患全般において咳嗽重症度と病態進行度との関連を調査した研究は殆ど存在しない。

また、間質性肺疾患における咳嗽は難治性の場合が多く、気道粘膜損傷に留まらず、患者の睡眠障害、日常生活に支障をきたし、生活の質 (quality of life, QOL) の低下が生じている (Madison et al. *Curr Opin Pulm Med*. 2005)。さらに、咳嗽により shear stress として病態進展にも関与している可能性もある。この咳嗽に対しコルチコステロイドによる改善報告があるものの (Hope-Gill et al. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003) 副作用が伴うため推奨されておらず (Raghu et al. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011)、非薬物的緩和策が強く求められている。

そのため、咳嗽に影響する外的要因に着目し、非薬物療法による咳嗽制御について検証が進められている。健常者における咳嗽および呼吸困難に対する機械的振動の影響を検証したところ、振動を頸部あるいは胸部に与えることにより、クエン酸吸入刺激に対する咳感受性を抑制できることが証明された (Kashiwazaki et al, *Cough*. 2013)。また、通常肋骨骨折などの固定に用いられる胸部固定帯を下部胸郭に使用し、間質性肺疾患に合併した難治性乾性咳嗽症状が軽減した症例が報告された (住谷 et al. *呼吸と循環*. 2012)。しかし、この胸部固定帯に関する研究では他の患者においても同様の効果が得られるのかは不明であり、また客観的評価および QOL 評価はされていない。

### 2. 研究の目的

本研究はまず間質性肺疾患患者の咳嗽重症度を評価し、咳嗽重症度と病態進行度を含めた臨床指標との関連性を明確にする。次に、外的要因に着目し「咳嗽症状を呈している間質性肺疾患患者に対し胸部固定帯装着により、咳嗽回数が減少する、また QOL が改善する」という仮説を立て検証し、間質性肺疾患に伴う難治性乾性咳嗽症状への非薬物療法における新規咳嗽制御技術を創出する。

### 3. 研究の方法

#### (1). 間質性肺疾患患者の咳嗽重症度の評価と咳嗽重症度と臨床指標との関連性

特発性間質性肺炎、膠原病関連間質性肺炎、慢性過敏性肺炎の患者において、咳嗽症状の重症度を咳嗽強度と咳嗽頻度に分けて Visual analog scale (VAS) で評価し、臨床指標との関連性を調査した。問診にて、咳嗽重症度、QOL、呼吸困難度、労作時の息切れ度 (mMRC 息切れスケール)、酸素投与の有無、胃食道逆流症判定のための F スケール、喫煙指数、一か月以内の呼吸器感染症の有無などを確認した。また、電子カルテより、性別、年齢、身長、体重、現病歴、病歴、間質性肺炎の診断分類、治療薬、呼吸機能、胸部 CT、血液検査のデータを確認した。さらに、呼吸機能検査結果から予後決定因子とされている Composite physiologic index (CPI) を算出した。統計学的解析として、背景について 3 群比較を実施した。次に、咳嗽強度および頻度と臨床指標との関係について単変量解析を実施した。さらに、咳嗽強度と咳嗽頻度について中央値で 2 値データに変換後、臨床指標との関係について多変量解析である多重ロジスティック回帰分析を実施した。最後に、間質性肺疾患患者における咳嗽強度と咳嗽頻度の違いを探究するために、咳嗽強度-咳嗽頻度という式を用いて分析した。

#### (2). 間質性肺疾患患者における胸部固定帯の咳嗽制御効果

咳嗽症状を呈している間質性肺疾患患者において、胸部固定帯の咳嗽制御効果を調査した。主観的評価とともに客観的評価を用いて前後比較で検証した。手順としては、まず基礎データ収集と胸部固定帯装着前評価を同日に実施し、その後、胸部固定帯を 24 時間装着し (入浴時は装着していない)、胸部固定帯装着後評価を実施した。主要評価項目は、咳嗽重症度であり咳嗽強度と咳嗽頻度に分けて VAS で評価した。副次評価項目は、Leicester Cough Questionnaire-acute (LCQ-acute) などであった。統計学的解析は Mann-Whitney U test を用いた。

### 4. 研究成果

#### (1). 間質性肺疾患患者の咳嗽重症度の評価と咳嗽重症度と臨床指標との関連性

### 間質性肺疾患の患者背景と咳嗽重症度

特発性間質性肺炎患者群は、膠原病関連間質性肺炎や慢性過敏性肺炎の患者群よりも男性であることや抗線維化薬を使用している割合が高く、糖質コルチコイドまたはプロトンポンプ阻害薬を使用している割合が低い。膠原病関連間質性肺炎患者群は特発性間質性肺炎患者群よりも喫煙指数が低く、Fスケールスコアが高く、呼吸機能検査結果(例、一秒量、全肺気量、一酸化炭素拡散能力)が良好であった。また、膠原病関連間質性肺炎患者群は慢性過敏性肺炎患者群よりも全肺気量が良かった。間質性肺疾患の3つのタイプにおいて、特発性間質性肺炎における咳嗽強度が最も強かった。

### 咳嗽強度および咳嗽頻度と臨床指標との関連

特発性間質性肺炎患者群において、咳嗽強度と頻度ともに CPI と一酸化炭素拡散能力と関連を示した。膠原病関連間質性肺炎患者群において、咳嗽頻度は一酸化炭素拡散能力と CPI と関連しており、咳嗽強度と頻度ともに F スケールと mMRC 息切れスケールと関連していた。しかしながら、咳嗽頻度と一酸化炭素拡散能力または mMRC 息切れスケールとの関連は、膠原病関連間質性肺炎患者群において弱かった。注目すべきは、特発性間質性肺炎患者群と比較すると、膠原病関連間質性肺炎患者群の咳嗽強度および咳嗽頻度は、CPI との関連は数値的に弱く(図1)、Fスケールスコア(FSSG score)との関連は強いことが示されたことであった(図2)。間質性肺疾患の全ての患者における多重ロジスティック回帰分析において、特発性間質性肺炎と F スケールスコアは咳嗽強度および咳嗽頻度の両方と独立して関連していた。さらに、CPI は咳嗽頻度とのみ独立して関連する傾向にあった( $p = 0.052$ )(表1)。

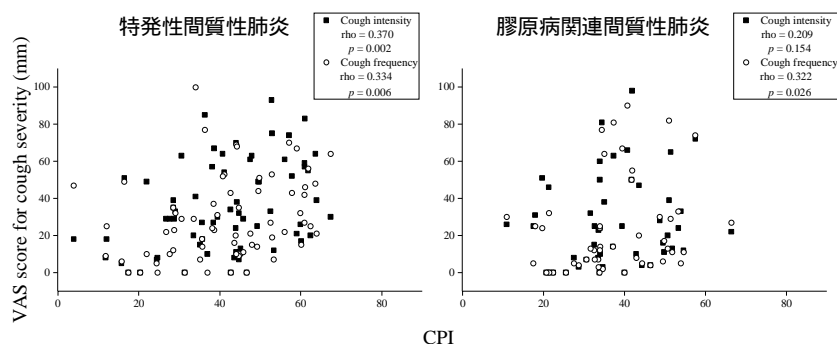


図1. 間質性肺疾患患者における咳嗽強度および咳嗽頻度と CPI との関連

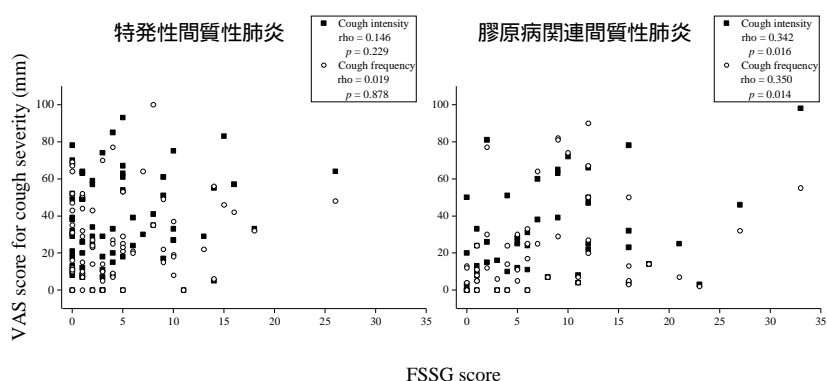


図2. 間質性肺疾患患者における咳嗽強度および咳嗽頻度と F スケールスコアとの関連

表 1. 多重ロジスティック回帰分析による間質性肺疾患患者の咳嗽強度および咳嗽頻度と関連する因子

Variable	Intensity <sup>c</sup>				Frequency <sup>c</sup>			
	AOR <sup>a</sup>	95% CI		p-value	AOR <sup>a</sup>	95% CI		p-value
		Lower	Upper			Lower	Upper	
Model (n=122) <sup>a</sup>								
IIPs <sup>b</sup>	3.727	1.689	8.223	0.001	3.166	1.422	7.050	0.005
FSSG score	1.083	1.013	1.157	0.020	1.086	1.014	1.162	0.018
Composite Physiologic Index	-	-	-	-	1.029	1.000	1.060	0.052

AOR, adjusted odds ratio; CI, confidence interval; FSSG, frequency scale for symptoms of gastro-oesophageal reflux disease; IIPs, idiopathic interstitial pneumonias. <sup>a</sup>Hosmer and Lemeshow test for cough intensity and frequency,  $p=0.175$  and  $p=0.972$ , respectively. <sup>b</sup>Connective tissue disease-associated interstitial lung disease or chronic hypersensitivity pneumonia as reference category. <sup>c</sup>The data for intensity and frequency of cough were divided at the median to create categorical variables.

### 咳嗽強度と咳嗽頻度の違いの特徴

最後に、全ての間質性肺疾患患者における咳嗽強度と咳嗽頻度の違いを探究するために、特徴を調査した(n = 129)。咳嗽頻度が優位なグループは、咳嗽重症度が等しいグループまたは咳嗽強度が優位なグループよりも、咳特異的な QOL における総スコア、身体的および社会的側面のドメインのスコアが有意に低かった。

### (2). 間質性肺疾患患者における胸部固定帯の咳嗽制御効果

特発性間質性肺炎および膠原病関連間質性肺炎の患者 9 名(男性 4 名)が対象となった。咳嗽強度は、胸部固定帯装着前に比べ、装着後有意に低下していた( $p = 0.012$ )。咳嗽頻度は、胸部固定帯装着前に比べ、装着後低下傾向であった( $p = 0.123$ ) (図 3)。LCQ-acute は、各ドメインおよび総スコアとも胸部固定帯装着前に比べ、装着後有意に改善していた( $p < 0.05$ )。現在、サンプルサイズを拡大し客観的評価指標を用いて評価および解析を実施している。

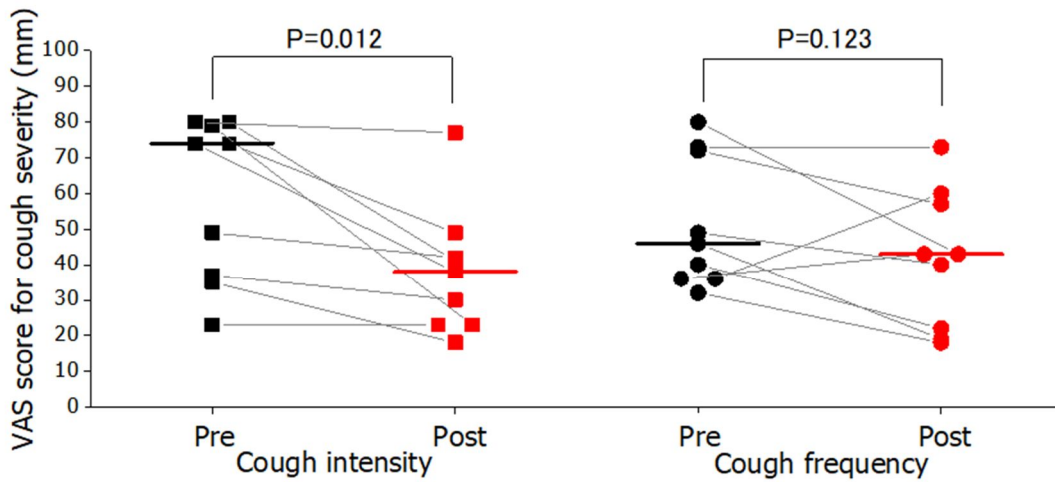


図 3. 胸部固定帯装着による咳嗽強度と咳嗽頻度の変化

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Sato Ryuhei, Handa Tomohiro, Matsumoto Hisako, Kubo Takeshi, Hirai Toyohiro	4. 巻 19
2. 論文標題 Clinical significance of self-reported cough intensity and frequency in patients with interstitial lung disease: a cross-sectional study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Pulmonary Medicine	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12890-019-1012-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件／うち国際学会 0件）

1. 発表者名 佐藤 隆平, 半田 知宏, 松本 久子, 久保 武, 池添 浩平, 谷澤 公伸, 陳 和夫, 平井 豊博
2. 発表標題 間質性肺疾患患者における咳嗽重症度の関連因子の解明：横断研究
3. 学会等名 日本咳嗽学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐藤 隆平, 半田 知宏, 松本 久子, 久保 武, 池添 浩平, 谷澤 公伸, 陳 和夫, 平井 豊博
2. 発表標題 間質性肺疾患患者における咳嗽重症度の実態調査
3. 学会等名 日本咳嗽研究会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 佐藤 隆平, 半田 知宏, 松本 久子, 久保 武, 池添 浩平, 谷澤 公伸, 陳 和夫, 平井 豊博
2. 発表標題 間質性肺疾患患者に対する胸部固定帯を用いた咳嗽抑制効果に関する介入試験：パイロットスタディ
3. 学会等名 日本咳嗽学会
4. 発表年 2019年

## 〔図書〕 計2件

1. 著者名 黒江ゆり子, 藤澤まこと, 奥村美奈子, 野川 道子, 星野 純子, 佐藤 隆平, 北村 直子, 浅井 恵理, 布施 恵子, 藤澤 陽子, 布谷 麻耶, 中岡亜希子, 森谷 利香, 高橋さつき, 岡 美智代, 麓 真一, 任 和子, 中原 英子, 房間 美恵, 古川 直美	4. 発行年 2017年
2. 出版社 メヂカルフレンド社	5. 総ページ数 340
3. 書名 新体系 看護学全書 経過別成人看護学 慢性期看護	

1. 著者名 佐藤隆平	4. 発行年 2017年
2. 出版社 照林社	5. 総ページ数 20
3. 書名 別冊 疾患別看護過程 病期・発達段階の視点でみる疾患別看護過程 間質性肺炎	

## 〔産業財産権〕

## 〔その他〕

<p>京都大学 教育研究活動データベース  <a href="https://kyouindb.iimc.kyoto-u.ac.jp/j/vA3yF">https://kyouindb.iimc.kyoto-u.ac.jp/j/vA3yF</a></p>
---

## 6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----