

令和 3 年 6 月 23 日現在

機関番号：34521

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K17741

研究課題名（和文）COPD患者における吸気流量の錯覚を用いた吸気筋トレーニングの新戦略の樹立

研究課題名（英文）A Novel Strategy for Inspiratory Muscle Training Using the Illusion of Inspiratory Flow in Patients with COPD

研究代表者

金崎 雅史（Kanezaki, Masashi）

姫路獨協大学・医療保健学部・講師

研究者番号：10707871

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究はCOPD患者における吸気抵抗負荷時の呼吸パターン及び呼吸神経ドライブ（NRD）、息切れの種類及び強度、情動反応に対するL-メントールの効果を検討した。吸気抵抗負荷は20・30cmH<sub>2</sub>O/L/s負荷を用いた。NRDはEMGpara%maxにて評価した。呼吸困難測定はMDP日本語版を用いた。L-メントール嗅覚刺激は負荷中の不快感、呼吸努力感と空気飢餓感、精神的呼吸努力感をプラセボとシヤムに比べ有意に低下させた。息切れの情動的側面では、L-メントールは怖さ及び不安をプラセボと比べて有意に低下させた。一方吸気負荷中VEと呼吸パターン、NRDは3条件間に有意差を認めなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

慢性閉塞性肺疾患患者において、気管支拡張療法は主要な治療であるが、完全に息切れの病態を征圧するには困難であることが多い。L-mentholによる吸気流量知覚の増強は、呼吸神経ドライブ、換気量を抑制することなく吸気抵抗負荷時の息切れの緩和において有用である旨は、息切れを程する患者において重要な知見である。

研究成果の概要（英文）：This study investigated the effects of L-menthol on respiratory pattern and respiratory nerve drive (NRD), type and intensity of breathlessness, and emotional response during inspiratory resistive loading in patients with COPD. The inhalation resistance load was 20 and 30 cmH<sub>2</sub>O/L/s load. NRD was evaluated by EMGpara%max. L-menthol odor stimulation significantly decreased discomfort, respiratory effort and air hunger, and psychological respiratory effort during the loading compared with placebo and sham. In the emotional aspect of shortness of breath, L-menthol significantly decreased fear and anxiety compared to placebo. On the other hand, VE during inhalation, respiratory panting, and NRD were not significantly different among the three conditions.

研究分野：リハビリテーション

キーワード：息切れ L-メントール 多次元呼吸困難 慢性閉塞性肺疾患

#### 1. 研究開始当初の背景

呼吸困難は脳幹から呼吸筋への呼吸ドライブの強度と共に、呼吸ドライブ-求心性入力間ミスマッチが関与し、その改善は息切れの緩和に有効であることが考えられる。上気道で三叉神経上に発現する TRPM8 は低温や L-menthol により活性化され、気流知覚に関与する。動物実験では呼吸数やドライブの抑制が報告されているが、健常者の自験例では L-menthol 嗅覚刺激は呼吸パターンや換気量 (VE) の抑制を介さず運動及び吸気抵抗負荷時の息切れを緩和させることがわかっている (Kanezaki et al. ERJ 2017)。

#### 2. 研究の目的

そこで、本研究は COPD 患者におけるランダム化比較試験にて同様の手法を用いて吸気抵抗負荷時の呼吸パターン及び呼吸神経ドライブ (NRD)、息切れの種類及び強度、情動反応に対する L-menthol の効果を検討することを目的とした。

#### 3. 研究の方法

被験者は baseline 測定後に sham, placebo, L-menthol の 3 条件に無作為化シクロスオーバー法により実施した。L-menthol は単成分のものを用いてフェイスマスクに貼付した。吸気抵抗負荷は  $20 \cdot 30 \text{cmH}_2\text{O/L/s}$  負荷を用いた。各条件で吸気流量知覚を VAS にて測定した。NRD は第二肋間胸骨近傍に表面筋電図を貼付し、吸気時 EMGpara を最大吸気努力手技から得た EMGparamax によって標準化した EMGpara%max にて評価した。更に neuroventilatory uncoupling 指標として VE に対する EMGpara%max 比を算出した。呼吸困難測定は Multidimensional Dyspnea Profile 日本語版を用いた。

#### 4. 研究成果

解析対象は COPD 患者 28 名、高齢者 14 名であった (表 1)。L-menthol 嗅覚刺激は負荷中の不快感、呼吸努力感と空気飢餓感、精神的呼吸努力感を placebo と sham に比べ有意に低下させた (表 2)。息切れの情動的側面では、L-menthol は怖さ及び不安を placebo と比べて有意に低下させた。一方、吸気負荷中 VE と呼吸パターン、NRD、neuroventilatory uncoupling は 3 条件間に有意差を認めなかった (表 3)。しかし、吸気流量知覚は、placebo に比べて L-menthol 条件で有意に増加したが、平均吸気流量は差がなかった。Placebo と L-menthol 条件での呼吸困難感変化量との関連において、吸気流量知覚/EMGpara%max と有意な負の相関関係を認めた。

L-menthol 嗅覚刺激は COPD 患者における吸気流量知覚を増強し、呼吸困難の緩和に有用であることが示唆された。

表 1. 臨床基本属性

高齢者 (n = 14)	COPD (n = 28)
--------------	---------------

性別, 男性/女性	14/0	28/0
年齡, yrs.	71.1 ± 6.7	73.8 ± 6.07
身長, cm	163.7 ± 5.3	163.8 ± 7.16
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	24.2 ± 3.6	22.8 ± 2.45
喫煙歴		
Pack years	10.0 ± 17.3	45.8 ± 26.8
Ex-smokers, n	6.0	25
Current smokers, n	3.0	2
Nonsmokers, n	5.0	1
修正 MRC スケール (0–4)	0.0 ± 0.0	1.4 ± 1.5
肺機能		
SVC, L	3.47 ± 0.74	3.27 ± 0.89
IC, L	2.03 ± 0.62	2.17 ± 0.55
FEV <sub>1</sub> , L	2.71 ± 0.50	1.56 ± 0.71
FEV <sub>1</sub> /FVC %	81.1 ± 7.24	50.4 ± 12.7
FEV <sub>1%</sub>	118.5 ± 12.2	70.7 ± 28.2
P <sub>lmax</sub> , cmH <sub>2</sub> O	86.1 ± 27.8	73.1 ± 11.2
P <sub>lmax</sub> , %	91.6 ± 26.2	97.5 ± 27.5
GOLD stage		
1 (≥80%)	N/A	8
2 (50% to–80%)	N/A	12
3 (30% to–50%)	N/A	8
吸気抵抗負荷量, cmH <sub>2</sub> O·L <sup>-1</sup> ·s <sup>-1</sup>	25.7 ± 5.14	25.4 ± 5.08
薬剤		
LAMA only	N/A	4
LAMA/LABA	N/A	8
LABA/ICS	N/A	2
LAMA+LAMA/LABA	N/A	1
LAMA+LABA/ICS	N/A	3

SVC: slow vital capacity; IC: inspiratory capacity; FEV<sub>1</sub>: forced expiratory volume in one second; FVC: forced vital capacity; GOLD stage: global obstructive lung disease stage; ICS, inhaled corticosteroid; LAMA, long-acting muscarinic antagonist; LABA, long-acting β<sub>2</sub>-agonis

	Sham	OSM	OSP	p-value
高齡者 (n = 14)				
感覚的側面				
Physical breathing effort	2.1 ± 2.4	0.9 ± 2.2*†	2.0 ± 2.0	P = 0.29
Air hunger	2.5 ± 2.2	0.5 ± 1.9*†	2.2 ± 2.8	P = 0.034

Tightness	0.6 ± 1.6	0.0 ± 0.0	0.3 ± 0.6	P = 0.21
Mental breathing effort	2.2 ± 2.6	0.6 ± 1.6*†	2.3 ± 2.2	P = 0.037
Hyperpnoea	1.1 ± 2.8	1.4 ± 3.0	1.4 ± 2.6	P = 0.96
情動的側面				
Unpleasantness	3.1 ± 2.5	1.1 ± 2.1*†	2.9 ± 2.6	P = 0.0025
Depression	0.7 ± 1.5	0.0 ± 0.0	0.5 ± 1.4	P = 0.13
Anxiety	1.8 ± 2.3	0.0 ± 0.0	1.0 ± 2.2	P = 0.059
Frustration	0.3 ± 1.1	0.0 ± 0.0	0.7 ± 2.2	P = 0.34
Anger	0.3 ± 1.1	0.0 ± 0.0	0.7 ± 2.2	P = 0.25
Fear	1.0 ± 1.5	0.0 ± 0.0	1.0 ± 2.2	P = 0.09
COPD (n = 28)				
感覚的側面				
Physical breathing effort	4.3 ± 2.4	2.4 ± 2.4*†	4.1 ± 2.7	P < 0.0001
Air hunger	3.4 ± 2.9	2.1 ± 2.5*†	3.7 ± 2.9	P < 0.0001
Tightness	2.0 ± 2.8	1.0 ± 1.8	1.9 ± 2.8	P = 0.063
Mental breathing effort	3.2 ± 3.3	1.9 ± 2.3*†	3.3 ± 3.0	P < 0.0001
Hyperpnoea	2.3 ± 3.1	1.9 ± 2.3	3.1 ± 2.8	P = 0.83
情動的側面				
Unpleasantness	4.1 ± 2.3	2.0 ± 2.0*†	3.7 ± 2.2	P < 0.0001
Depression	0.8 ± 2.0	0.6 ± 1.8	1.2 ± 2.5	P = 0.069
Anxiety	1.6 ± 2.6	0.9 ± 1.8	1.5 ± 2.6	P = 0.0018
Frustration	0.9 ± 1.9	0.8 ± 2.0	1.2 ± 2.4	P = 0.15
Anger	0.4 ± 1.4	0.5 ± 1.7	1.1 ± 2.4	P = 0.065
Fear	1.4 ± 2.7	0.7 ± 1.8	1.6 ± 3.0	P = 0.0059

**表2. 呼吸困難の感覚的・情動的側面に対する L-menthol の効果**

**表3 各条件における換気量, 呼吸パターン・タイミング, 呼吸神経ドライブ, 換気量, neuroventilatory uncoupling**

	Sham	L-menthol	Placebo
高齢者 (n = 14)			
T <sub>I</sub> , second	2.55 ± 0.83	2.53 ± 0.79	2.14 ± 0.55
T <sub>E</sub> , second	2.33 ± 0.52	2.02 ± 0.41	1.83 ± 0.35
T <sub>tot</sub> , second	4.87 ± 1.29	4.54 ± 1.12	3.97 ± 0.82
T <sub>I</sub> /T <sub>tot</sub>	0.52 ± 0.06	0.55 ± 0.06	0.53 ± 0.06
T <sub>E</sub> /T <sub>tot</sub>	0.48 ± 0.06	0.45 ± 0.06	0.47 ± 0.06
F <sub>b</sub> , breaths/min	14.0 ± 3.63	14.1 ± 3.73	15.8 ± 3.62

$V_T$ , L	0.74 ± 0.37	0.63 ± 0.17	0.60 ± 0.21
$V_T/T_I$ , L/s	0.30 ± 0.14	0.28 ± 0.16	0.31 ± 0.17
$V_T/T_E$ , L/s	0.31 ± 0.12	0.34 ± 0.15	0.35 ± 0.18
$V_E$ , L/min	9.14 ± 3.75	9.08 ± 4.1	8.75 ± 4.04
EMGpara, %max	25.5 ± 13.2	25.4 ± 11.2	26.0 ± 11.5
EMGpara%max/ $V_E$	3.50 ± 4.77	3.56 ± 3.18	3.53 ± 3.18
COPD (n = 28)			
$T_I$ , second	2.38 ± 0.94	2.60 ± 0.86	2.58 ± 1.64
$T_E$ , second	2.39 ± 0.99	2.68 ± 1.38	2.94 ± 2.73
$T_{tot}$	4.73 ± 1.79	5.28 ± 2.03	5.58 ± 4.35
$T_I/T_{tot}$	0.49 ± 0.08	0.49 ± 0.08	0.48 ± 0.08
$T_E/T_{tot}$	0.50 ± 0.08	0.50 ± 0.07	0.51 ± 0.08
Fb, breaths/min	12.6 ± 3.24	12.3 ± 3.75	13.0 ± 3.66
$V_T$ , L	0.86 ± 0.47	0.78 ± 0.38	0.73 ± 0.30
$V_T/T_I$ , L/s	0.33 ± 0.10	0.29 ± 0.10	0.30 ± 0.10
$V_T/T_E$ , L/s	0.35 ± 0.20	0.31 ± 0.14	0.30 ± 0.13
$V_E$ , L/min	9.89 ± 1.01	8.87 ± 3.34	9.05 ± 3.37
EMGpara%max	31.6 ± 15.5	36.4 ± 19.4	35.2 ± 16.9
EMGpara%max/ $V_E$	4.54 ± 3.41	4.46 ± 2.63	4.32 ± 2.58

$T_I$ : 吸気時間,  $T_E$ : 呼気時間,  $V_E$ : 分時換気量, EMGpara: 第二肋間筋筋電図における吸気時筋電図, EMGpara%max/ $V_E$ :  $V_E$  に対する第二肋間筋筋電図における吸気時筋電図の比

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 5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 Izukura Hideaki、Kanezaki Masashi、Ebihara Satoru	4. 巻 64
2. 論文標題 Alleviation of Dyspnea Sensation by Phototherapy in Healthy Adults	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Respiratory Care	6. 最初と最後の頁 1082 ~ 1087
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.4187/respcare.06496	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kanezaki Masashi、Ebihara Satoru	4. 巻 5
2. 論文標題 Effect of facial skin cooling induced by a handheld fan on the cough reflex threshold and urge to cough induced by citric acid	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 ERJ Open Research	6. 最初と最後の頁 00089 ~ 2019
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1183/23120541.00089-2019	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 -
1. 著者名 Kanezaki Masashi、Terada Kunihiro、Ebihara Satoru	4. 巻 in press
2. 論文標題 Effect of Olfactory Stimulation by L-Menthol on Laboratory-Induced Dyspnea in COPD	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chest	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.chest.2019.12.028	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 金崎 雅史、古川 菜々美、太田垣 沙和、沖中 郁美	4. 巻 45
2. 論文標題 若年健常者における聴覚刺激がクエン酸誘発性咳嗽反射閾値 および咳衝動に及ぼす影響の検討	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 理学療法学	6. 最初と最後の頁 304-308
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.15063/rigaku.11426	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 -

1. 著者名 金崎雅史	4. 巻 39
2. 論文標題 咳嗽に対する最新非薬物療法	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 アレルギーの臨床	6. 最初と最後の頁 332-334
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Izukura H, Kanazaki M and Ebihara S	4. 巻 In Press
2. 論文標題 Alleviation of dyspnea sensation by phototherapy in healthy adults	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Respiratory Care	6. 最初と最後の頁 In Press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 金崎 雅史 , 玉木 彰 , 寺田 邦彦 , 海老原 覚
2. 発表標題 Multidimensional Dyspnea Profile日本語版の開発
3. 学会等名 日本呼吸ケア・リハビリテーション学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金崎 雅史, 寺田 邦彦, 海老原 覚
2. 発表標題 慢性閉塞性肺疾患患者におけるL-mentholによる吸気流量錯覚は息切れの緩和に有用である MeDCOPD試験
3. 学会等名 日本呼吸ケア・リハビリテーション学会誌
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金崎 雅史, 寺田 邦彦
2. 発表標題 COPDにおけるメントールが呼吸パターン,呼吸神経ドライブおよび 呼吸困難の感覚的・情動的側面に及ぼす影響の検討
3. 学会等名 第93回閉塞性肺疾患研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金崎 雅史, 寺田 邦彦
2. 発表標題 慢性閉塞性肺疾患患者及び高齢者におけるL-メントール嗅覚刺激が吸気抵抗負荷誘発性呼吸困難に及ぼす影響の検討
3. 学会等名 第28回バイオフィジオロジー研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Masashi Kanezaki, Kumihiko Terada, Satoru Ebihara
2. 発表標題 Effect of Olfactory Stimulation by L-menthol on Sensory and Affective Dimension of Dyspnea During Inspiratory Resistive Loaded Breathing in COPD
3. 学会等名 European Respiratory Society (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金崎雅史, 海老原覚
2. 発表標題 Handheld fanによる顔面の送風は咳反射・咳衝動を低下させる
3. 学会等名 第27回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会
4. 発表年 2018年



1. 発表者名 金崎雅史, 海老原寛
2. 発表標題 Handheld fan による顔面の送風がクエン酸誘発性咳反射閾値および咳衝動に及ぼす影響 の検討
3. 学会等名 第20回日本咳嗽学会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関