

令和 6 年 5 月 30 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K11184

研究課題名（和文）間質性肺疾患患者の難治性咳嗽に対する咳嗽抑制理学療法プログラムの適用と効果検証

研究課題名（英文）Effect of of cough suppression physiotherapy program for refractory cough in patients with interstitial lung disease

研究代表者

神津 玲（Kozu, Ryo）

長崎大学・医歯薬学総合研究科（保健学科）・教授

研究者番号：80423622

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）：本研究では、間質性肺疾患患者の咳嗽と日常生活活動、運動能力および健康関連QOLとの関連性、加えて咳嗽抑制理学療法（cough suppression physiotherapy, CSP）プログラムの有効性について検討した。その結果、同患者の咳嗽症状は呼吸機能、運動耐容能、日常生活活動ならびに健康関連QOLと有意に関連することが明らかとなった。また、CSPプログラムの実施可能性やアドヒアランスは良好であり、その導入によって咳VASは有意な軽減を認め、同プログラムの有効性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

咳嗽は間質性肺疾患の80%以上に認められる主要な症状で、喀痰を伴わない難治性の乾性咳嗽が特徴である。本患者の咳嗽は鎮咳剤の効果が限定的であり、そのコントロールは困難であることが大きな問題である。本研究の成果は、いままで検証されていない同患者を対象とした咳嗽の臨床的特徴を示した基礎的知見であり、学術的意義は高いといえる。また、鎮咳薬の効果が限られる同患者において、非薬物療法としてのCSPプログラムが有効である可能性を示し得た結果は、咳嗽という苦痛症状に悩む同患者の症状緩和に寄与することが期待される。

研究成果の概要（英文）：We investigated the relationship between cough symptoms and activities of daily living, exercise capacity, and health-related quality of life in patients with interstitial lung disease, and the effectiveness of the cough suppression physiotherapy (CSP) program. We found that cough symptoms were significantly associated with pulmonary function, exercise tolerance, activities of daily living, and health-related quality of life. The adherence of the CSP program was good, and the program significantly reduced cough severity visual analog scale. These result suggests the effectiveness of the program.

研究分野：リハビリテーション科学

キーワード：間質性肺疾患 咳嗽 運動能力 健康関連生活の質 理学療法

1. 研究開始当初の背景

間質性肺疾患は、肺の間質を病変の主座として炎症や線維化をきたす難治性の予後不良疾患群である。本患者の **80%**以上に認められる主要な症状である咳嗽は、喀痰を伴わない難治性の乾性咳嗽であり、一度生じると鎮静が困難となるという特徴を有する。咳嗽は多大なエネルギー消費をきたすとともに呼吸困難や疲労、尿失禁なども惹起する。また、本疾患群の咳嗽は夜間より日中に多いため、会話や日常生活、外出に制限が生じやすく、患者の身体的・精神的苦痛は計り知れない。

咳嗽の発生には迷走神経を求心路とする咳反射とともに、大脳が関与する随意的な咳衝動が複雑に関与するが、間質性肺疾患の咳嗽の機序は十分に解明されていない。本疾患の咳嗽は難治性咳嗽に共通する「咳嗽反応」の亢進、つまり気道への何らかの刺激による咽喉頭の違和感に続く「咳衝動」が生じた結果として発生するとされる。これは単なる咳反射とは異なり、病的な感覚に対して大脳皮質レベルで随意的に制御されながら生じる反応であると理解されている (**Eccles R. Handb Exp Pharmacol 2009**)。

本患者の咳嗽は鎮咳剤の効果が限定的であり、そのコントロールは困難であることが大きな問題である。最近、間質性肺疾患も含む病的かつ治療抵抗性の咳嗽の発生機序を説明する広義の概念として **chronic hypersensitivity syndrome** が提唱され、中枢神経系疾患の治療薬の有効性とともに、行動変容を中心とした非薬物療法の適応と効果も示された (**Parker SM, et al. Thorax 2023**)。これは「咳嗽抑制治療」として理学療法と教育指導による一連の自己管理プログラムである。難治性咳嗽患者を対象に、このような咳嗽に対する教育、咽喉頭の衛生、咳嗽コントロール、心理教育的サポートから構成される **4** 週間の咳嗽抑制理学療法 (**cough suppression physiotherapy, CSP**) プログラムを実施した多施設ランダム化比較試験では、咳嗽に関連する健康関連 **QOL** スコアの改善、咳嗽モニターによる咳嗽頻度の減少が有意に認められ、その効果は介入後の **3** か月間持続したことが示された (**Chamberlain-Mitchell SA, et al. Thorax 2017**)。

しかし、本プログラムが間質性肺疾患患者にも有用であるかは検討されていない。一方、本患者の咳嗽の臨床的問題に関しては、日常生活活動や運動能力、健康関連 **QOL** といった患者指向型評価指標との関連性から具体的に検討されておらず、不明な点が多い。**CSP** プログラムが間質性肺疾患患者の咳嗽症状の軽減に有効であるかを検討するにあたって、この点を明らかにすることができれば、同プログラムにおいてより疾患特異的かつ個別的な指導内容の立案と実施に有用となることが期待できる。

2. 研究の目的

本研究の目的は、**1)** 間質性肺疾患患者の咳嗽について、その臨床的特徴、日常生活活動、運動能力および健康関連 **QOL** との関連性を検討し、疾患に特徴的な咳嗽の問題を明らかにすることと、**2)** 同患者に **CSP** プログラムを適用し、その効果について検証することである。

3. 研究の方法

(1) 研究 1: 咳嗽の臨床的特徴と日常生活活動、運動能力および健康関連 QOL との関連性

研究デザインは横断的観察研究であり、病態が安定した間質性肺疾患患者を対象とした。過去 **4** 週間以内に発症した気道感染、喫煙、胃食道逆流や明らかな誤嚥、気管支喘息、肺癌および気管支拡張といった喀痰を伴う疾患の併存など、明らかな咳嗽の原因を特定できる合併症を有する場合は除外した。

対象者背景、呼吸困難、呼吸機能、日常生活活動、運動耐容能、不安と抑うつ、健康関連 **QOL** (簡易健康状態質問票, **King's BriefILD**) を調査するとともに、咳嗽症状として咳嗽特異的 **QOL** (**Leicester Cough Questionnaire, LCQ**)、咳嗽重症度 **visual analogue scale** (咳 **VAS**) を評価し、関連性を検討した

(2) 研究 2: CSP プログラムの効果検証

対象は研究 **1** と同一の基準を満たし、慢性咳嗽 (**8** 週間以上) を有するとともに、運動療法を中心とする呼吸リハビリテーションを実施する間質性肺疾患患者とした。**CSP** プログラム (表 **1**) は **Chamberlain** らが提唱した難治性咳嗽に対するプログラムを基本とし、研究 **1** で行った調査結果の内容を反映させ、指導の個別化を図った。同プログラムは独自に作成した指導教材を使用し、**4** 回に分けて呼吸リハビリテーションとともに行う通常の教育指導に加えて理学療法士が個別に実施、フィードバックも行った (毎週 **1** 回, **4** 週間)。

研究 **1** と同一の評価項目を用いて、呼吸リハビリテーションプログラムの実施前後で比較検討した。

表 1. CSP プログラム

| | 内容 |
|-----|--|
| 第1回 | 難治性咳嗽の特徴と原因，咽喉頭の衛生と加湿，咳嗽抑制と「意識をそらす」方法総論 |
| 第2回 | 咳嗽抑制と「意識をそらす」方法各論 (1)：呼吸練習（呼吸調整法，鼻呼吸，口すばめ呼吸など） |
| 第3回 | 咳嗽抑制と「意識をそらす」方法各論 (2)：心理教育的サポート，環境調整 |
| 第4回 | 重要ポイントの復習とまとめ |

4. 研究成果

(1) 研究 1

間質性肺疾患患者 156 例が解析対象となった。その結果，咳嗽症状に関して，**LCQ** は平均で身体的要素 5.4，心理的要素 5.2，社会的要素 5.4，合計 16 であり，咳 **VAS** は 25mm であった。咳 **VAS** と **LCQ** に有意な相関関係を認めるとともに，両者は呼吸機能，運動耐容能，日常生活活動ならびに **K-BILD** と有意に関連することが明らかとなった。

(2) 研究 2

咳嗽症状が 8 週間以上持続する間質性肺疾患患者 7 例を対象とした。**CSP** プログラムの有害事象や脱落例は皆無であった。呼吸困難，日常生活活動，運動耐容能とともに咳嗽症状を評価した結果，咳 **VAS** は有意に減少し（実施前中央値 69mm，終了時 60mm， $p < 0.05$ ，図 1），**LCQ** は改善傾向を認めた。

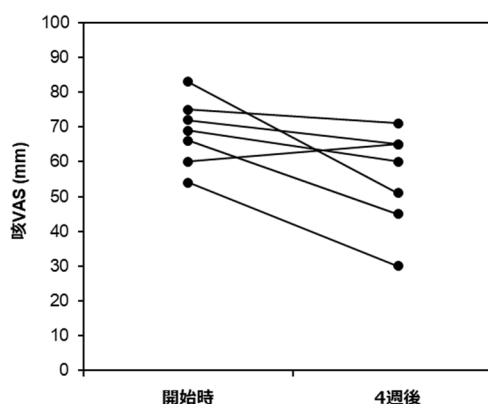


図 1. 咳 VAS の変化

(3) 総括

間質性肺疾患患者の咳嗽症状は呼吸機能，運動耐容能，日常生活活動ならびに健康関連 **QOL** と有意に関連することが明らかとなった。同患者における症状や機能障害，ならびに日常生活との関連性や特徴を理解するにあたっては，咳 **VAS** や **LCQ** といった咳嗽症状を客観的に評価する必要性が示された。また，**CSP** プログラムの実施可能性やアドヒアランスは良好であり，その導入によって咳 **VAS** は有意な軽減を認めたが，**LCQ** の有意な改善は得られなかった。本研究では研究実施期間中に新型コロナウイルスの感染拡大が生じ，当初計画のデザインが適用できなかったことに加えて，予定症例数の確保が不可能であった。今後，後者の研究を継続させ，その有効性の確立を図る予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 7件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 5件）

| | |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名 Hanada M, Sakamoto N, Ishimoto H, Kido T, Miyamura T, Oikawa M, Nagura H, Takeuchi R, Kawazoe Y, Sato S, Hassan SA, Ishimatsu Y, Takahata H, Mukae H, Koza R | 4. 巻 22 |
| 2. 論文標題 A comparative study of the sarcopenia screening in older patients with interstitial lung disease | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 BMC Pulm Med | 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/s12890-022-01840-3 | 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 花田匡利, 及川真人, 名倉弘樹, 竹内里奈, 石松祐二, 城戸貴志, 石本裕士, 坂本憲穂, 迎 寛, 神津 玲 | 4. 巻 31 |
| 2. 論文標題 間質性肺疾患に対する呼吸リハビリテーションの課題と展望: Con の立場から | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 日本呼吸ケア・リハビリテーション学会誌 | 6. 最初と最後の頁 93-98 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.15032/jsrscr.31.93 | 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 新貝和也, 小川智也, 渡邊文子, 平澤 純, 三嶋卓也, 古川拓朗, 長江優介, 近藤康博, 木村智樹, 松田 俊明, 片岡健介, 横山俊樹, 山野泰彦, 神津 玲 | 4. 巻 49 |
| 2. 論文標題 間質性肺疾患患者における呼吸リハビリテーションが身体活動量に与える影響 | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 理学療法学 | 6. 最初と最後の頁 8-14 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.15063/riigaku.12112 | 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 花田匡利, 力富直人, 北川知佳, 神津 玲 | 4. 巻 80 |
| 2. 論文標題 間質性肺疾患に対する呼吸リハビリテーション | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 日本臨牀 | 6. 最初と最後の頁 1517-1522 |
| 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 Shingai K, Matsuda T, Kondoh Y, Kimura T, Kataoka K, Yokoyama T, Yamano Y, Ogawa T, Watanabe F, Hirasawa J, Kozu R | 4. 巻 100 |
| 2. 論文標題 Cutoff Points for Step Count to Predict 1-year All-Cause Mortality in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Respiration | 6. 最初と最後の頁 1151-1157 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000517030. | 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 Kozu R, Shingai K, Hanada M, Oikawa M, Nagura H, Ito H, Kitagawa C, Tanaka T | 4. 巻 24 |
| 2. 論文標題 Respiratory Impairment, Limited Activity, and Pulmonary Rehabilitation in Patients with Interstitial Lung Disease | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Phys Ther Res | 6. 最初と最後の頁 9-16 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1298/ptr.R0012. | 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 田中康友, 花田匡利, 神津 玲 | 4. 巻 38 |
| 2. 論文標題 呼吸器疾患患者のサルコペニアに対する理学療法の考え方と実際 | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 理学療法 | 6. 最初と最後の頁 1011-1016 |
| 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 Hanada M, Ishimatsu Y, Sakamoto N, Nagura H, Oikawa M, Morimoto Y, Sato S, Mukae H, Kozu R | 4. 巻 174 |
| 2. 論文標題 Corticosteroids are associated with reduced skeletal muscle function in interstitial lung disease patients with mild dyspnea | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Respir Med | 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) 10.1016/j.rmed.2020.106184. | 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 Oikawa M, Hanada M, Nagura H, Tsuchiya T, Matsumoto K, Miyazaki T, Sawai T, Yamasaki N, Nagayasu T, Kozu R | 4. 巻 19 |
| 2. 論文標題 Factors Influencing Functional Exercise Capacity After Lung Resection for Non-Small Cell Lung Cancer | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Integr Cancer Ther | 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) 10.1177/1534735420923389. | 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 神津 玲, 及川真人, 花田匡利, 名倉弘樹, 坂本憲徳, 迎 寛 | 4. 巻 29 |
| 2. 論文標題 呼吸リハビリテーションの動向 | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 日本呼吸ケア・リハビリテーション学会誌 | 6. 最初と最後の頁 42 |
| 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 及川真人, 花田匡利, 名倉弘樹, 竹内里奈, 神津 玲 | 4. 巻 18 |
| 2. 論文標題 Step. 3 疾患別・病態別リハプログラム. 2. 周術期患者 (術前 / 術後) | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 みんなの呼吸器 Respica | 6. 最初と最後の頁 672-677 |
| 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 - |

〔学会発表〕 計11件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 2件)

| |
|-------------------------------------|
| 1. 発表者名 神津 玲 |
| 2. 発表標題 慢性呼吸器疾患に対する呼吸理学療法の課題 |
| 3. 学会等名 第8回日本呼吸理学療法学会学術大会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Hanada M, Ishimatsu Y, Sakamoto N, Akiyama Y, Kido T, Ishimoto H, Oikawa M, Nagura H, Takeuchi R, Mukae H, Koza R |
| 2. 発表標題 Relationship between urinary Titin N-fragment and the change of muscle mass in patients with interstitial lung disease |
| 3. 学会等名 第8回日本呼吸理学療法学会学術大会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 菅 恭徹, 花田匡利, 田中貴子, 石松祐二, 坂本憲穂, 迎 寛, 神津 玲 |
| 2. 発表標題 間質性肺疾患患者に対する自己効力感の評価の試み |
| 3. 学会等名 第32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 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 及川真人, 花田匡利, 名倉弘樹, 竹内里奈, 坂本憲穂, 石本裕士, 城戸貴志, 石松祐二, 迎 寛, 神津 玲 |
| 2. 発表標題 間質性肺疾患患者における呼吸筋力の臨床的特徴 |
| 3. 学会等名 第32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 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 町口 輝, 有園信一, 俵 祐一, 大曲正樹, 柳田頼英, 樋口陽美, 神津 玲 |
| 2. 発表標題 間質性肺疾患急性増悪によるフレイルの変化 |
| 3. 学会等名 第32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 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 神津 玲, 北川知佳, 池内智之, 田中貴子 |
| 2. 発表標題 運動療法と栄養のセルフマネジメント. シンポジウム7「呼吸器疾患患者のセルフマネジメント支援」 |
| 3. 学会等名 第31回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会(招待講演) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 神津 玲 |
| 2. 発表標題 理学療法ガイドライン第2版作成の経緯と意義. シンポジウム8「呼吸理学療法ガイドラインの今後の展望」 |
| 3. 学会等名 第31回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会(招待講演) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Shingai K, Matsuda T, Kondoh Y, Kimura T, Kataoka K, Yokoyama T, Yamano Y, Ogawa T, Watanabe F, Hirasawa J, Koza R |
| 2. 発表標題 Cut-off points for step count to predict all-cause mortality in patients with idiopathic pulmonary fibrosis |
| 3. 学会等名 The 25th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology (国際学会) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 神津 玲 |
| 2. 発表標題 呼吸リハビリテーション治療最前線. 専門職教育講演6 |
| 3. 学会等名 第57回日本リハビリテーション医学会学術集会(招待講演) |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Hanada M, Ishimatsu Y, Sakamoto N, Nagura H, Oikawa M, Morimoto Y, Mukae H, Koza R |
| 2. 発表標題 Corticosteroids affect skeletal muscle strength in mild level of breathlessness of patients with interstitial lung disease |
| 3. 学会等名 European Respiratory Society International Congress 2020 (国際学会) |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 神津 玲 |
| 2. 発表標題 呼吸リハビリテーション Up-to-Date . 教育講演5 |
| 3. 学会等名 第85回日本呼吸器学会・日本結核 非結核性抗酸菌症学会・日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会 九州支部秋季学術講演会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2020年 |

〔図書〕 計4件

| | |
|--------------------------------|-----------------|
| 1. 著者名 神津 玲 | 4. 発行年 2022年 |
| 2. 出版社 南江堂 | 5. 総ページ数 512 |
| 3. 書名 内部障害理学療法学テキスト (改訂第4版) | |

| | |
|---|-----------------|
| 1. 著者名 北川知佳, 神津 玲 | 4. 発行年 2021年 |
| 2. 出版社 メディカ出版 | 5. 総ページ数 176 |
| 3. 書名 病棟・外来・在宅医療チームのための在宅酸素療法まるごとガイド | |

| | |
|----------------------------|-----------------|
| 1. 著者名 神津 玲, 森本陽介, 及川真人 | 4. 発行年 2020年 |
| 2. 出版社 金原出版 | 5. 総ページ数 576 |
| 3. 書名 障害別 運動療法学の基礎と臨床実践 | |

| | |
|---------------------------------|-----------------|
| 1. 著者名 高橋哲也, 神津 玲, 野村卓生 (編集) | 4. 発行年 2020年 |
| 2. 出版社 医学書院 | 5. 総ページ数 448 |
| 3. 書名 内部障害理学療法学 第2版 | |

〔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 |
|-----------|---|--|----|
| 研究 分担者 | 花田 匡利 (Hanada Masatoshi) (00596869) | 長崎大学・病院 (医学系)・技術職員 (17301) | |
| 研究 分担者 | 田中 貴子 (Tanaka Takako) (00612409) | 長崎大学・医歯薬学総合研究科 (保健学科)・准教授 (17301) | |

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 |
|---------|---------|