

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 1 日現在

機関番号：32661

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24300187

研究課題名(和文) 咳嗽リハビリ導入により生命予後を改善する新規包括的呼吸リハビリの開発研究

研究課題名(英文) Development of pulmonary rehabilitation improving prognosis by focusing on cough and swallowing functions.

研究代表者

海老原 覚 (EBIHARA, Satoru)

東邦大学・医学部・教授

研究者番号：90323013

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,400,000円

研究成果の概要(和文)：呼吸リハビリテーションの対象となる呼吸器疾患患者の予後を改善するために、呼吸困難・嚥下障害・咳嗽障害に焦点を当て、効率的なリハビリテーションプログラムを開発した。まず、咳が出やすい患者において咳を抑制するためのいくつかの方法を開発した。つぎに呼吸器疾患患者における呼吸困難を改善する方法を開発した。さらに誤嚥性肺炎の患者において機能的な咳を回復させる方法を開発した。これらの方法により、呼吸リハビリプログラムのパラダイムシフトを見出した。間質性肺炎では嚥下機能を回復し、咳反射感受性を阻害するプロトコルが重要である。COPDや誤嚥性肺炎では、加齢性機能低下を阻止するプロトコルが重要となる。

研究成果の概要(英文)：In order to improve the prognosis of the respiratory patients who received the pulmonary rehabilitation, we developed the efficient rehabilitation program focusing on dyspnea, dysphagia and dystussia. We developed the several methods to inhibit cough in patients with excessive cough. We also developed the methods to ameliorate dyspnea in respiratory patients with shortness of breathing. In addition, we developed the methods to restore the functioning cough in patients with aspiration pneumonia. Using the methods, we found the paradigm shift of pulmonary rehabilitation. Program in interstitial pneumonia is to recover swallowing function and inhibit cough reflex sensitivity. Program in COPD and aspiration pneumonia is to slow the functional decline "dementia dysphagia dystussia atussia silent aspiration." Atussia is ultimate dysfunction of cough physiology, and aspiration with atussia is called silent aspiration, which leads to the development of aspiration pneumonia.

研究分野：リハビリテーション

キーワード：咳 嚥下障害 咳嗽障害 誤嚥性肺炎 呼吸リハビリテーション 間質性肺炎

1. 研究開始当初の背景

慢性呼吸器疾患患者の安定期において呼吸リハビリテーションは慢性閉塞性肺疾患 (COPD) のみならず拘束性疾患である間質性肺疾患 (ILD) においても、欧米本邦のガイドラインで行うことが推奨されている。その両方の疾患において呼吸リハビリテーションは、呼吸困難の軽減、運動耐容能の改善、健康関連 QOL、及び日常生活活動度 (ADL) の改善に効果があることが認められている (エビデンス A)。そしてこれらの効果は薬物療法、酸素療法への上乗せされる効果であることが認められている。しかし、同じ内部障害リハビリでも心臓リハビリは生命予後の延長が認められるのに対して、呼吸リハビリはそのようなエビデンスは未だない。その理由は以下の 2 点が考えられる。

まず呼吸リハビリの中核をなす運動療法において、たびたび強い呼吸器症状によりそのプログラムが中断され思うように進まないことがある。それらのうち呼吸苦はこれまでの呼吸リハビリにおいてもできる範囲で対応されてきているが、病態そのものに基づくものであり、対応には限界がある。一方、ILD や気管支拡張症などにおいて過度の咳嗽がリハビリを進めるうえでの制限因子となる場合があるが、これまで過度の無用な咳嗽に対する積極的な介入により、より効果的に呼吸リハビリを進めていくということが行われてこなかった。

つぎに心臓リハビリの予後規定エンドポイントが心血管イベントであり、それに対するリハビリがなされているのに対し、呼吸リハビリの予後規定エンドポイントは肺炎である。しかしこれまでの呼吸リハビリは肺炎予防にターゲットをおいたりリハビリはあまりなされてこなかった。これまでの代表者らの研究で高齢者 (呼吸器疾患がないに関わらず) の肺炎発症の重要な因子の一つは咳反射の障害であることが判明している。しかしこれまでの呼吸リハにおいて咳反射の低下の問題に正面から取り上げることはなかった。

2. 研究の目的

以上のような背景から、リハビリテーションにおける咳の総合的な対処の仕方の開発が待たれる。そしてそのことにより、呼吸リハビリテーションの最大阻害因子である、咳、呼吸困難と誤嚥に対する適切な対処の仕方を開発することが、本研究の目的である。

そこで本研究ではこれまで呼吸リハビリにおいてももすればなおざりにされてきた、

運動療法制限因子としての無用な咳反射の亢進、肺炎発症因子としての咳反射の低下、という咳をめぐる二つの問題に通常の呼吸リハビリに加えて、個々の病態に応じた咳嗽リハビリとして取り組み、この新規包括的呼吸リハビリを行った患者の生命予後を有意に延長させることを究極の目的とする。

3. 研究の方法

本研究は次のステップにより実施された。まずリハビリ阻害因子としての咳、呼吸困難、誤嚥対処法の探索的開発を行い、それらの開発された方法の疾患別使用法の確立し、そしてそれらの成果を踏まえた咳嗽リハビリテーションプログラムの開発と有効性検証するというステップである。

咳衝動及び呼吸困難の把握、咳発生機序を検討する為、咳衝動と呼吸困難は修正ボルグスケールを用いて評価した。評価は、振動刺激の場合とコントロール刺激の場合で、事前に実験方法と評価方法を指導された検査者が実施した。

咳反射と咳衝動の測定

咳衝動と咳の回数は、0.7g/L から 90g/L のクエン酸溶液の全てで測定した。咳衝動はクエン酸濃度と咳衝動を常用対数化して評価した。咳衝動の評価は、各濃度のクエン酸吸入直後に行った。咳衝動は、修正ボルグスケール (0: 咳を全くなくていい ~ 10: 最大限咳をしたい) を用いて測定した。測定は吸入直後に咳衝動のスケール表を対象者の正面の目線の高さに表示して、ボルグスケールの数字を聴取して、検査者が記録した。咳衝動の強さを正確に評価するために、呼吸困難、気管の詰まるような感じや熱っぽい感じなどのような他の感覚は無視するように指導した。被験者は、咳衝動の感覚が上昇したか、低下したか、同じであったかということができ、その結果を修正ボルグスケールに反映した。咳反射と咳衝動の評価は、咳反射においては咳が 5 回かそれ以上出た時のクエン酸の最低濃度を C5 とした。咳衝動の評価は咳を引き起こすことなく咳衝動が起きたクエン酸の最低濃度を Cu とした。

呼吸困難の評価

呼吸困難は、吸気抵抗負荷後、修正ボルグスケールを用いて測定した。吸気抵抗負荷は、自分らの先行研究を参考に、一方弁を介する 0, 10, 20, 30cmH₂O/L/s の外部吸気抵抗回路装置を用いて、ノーズクリップを装着して行った。吸気抵抗負荷は漸増的に大きくして実施した。測定中、呼吸パターンは通常安静呼吸を指示した。1 分間の吸気抵抗負荷での呼吸直後に、対象者の呼吸困難を修正ボルグスケールで評価した。修正ボルグスケールは、0(全く苦しくない)から 10(最大の苦しさ)で構成されており、呼吸困難の感覚を示すものである。検査者は対象者に各吸気抵抗負荷での呼吸困難もしくは呼吸の不快感の感覚を尋ねた。呼吸困難の正確な評価の為に、検査者は対象者に頭痛や咽頭の痛みなどの呼吸感覚ではない感覚は呼吸困難の評価に含めないように指導した。

呼吸困難の比較は、先行研究を参考に 4 回の吸気負荷による呼吸困難の勾配で比較した。また、吸気抵抗負荷と呼吸困難の関係が線形の関係になることは知られている為、推

定されたボルグスコアと抵抗負荷の関係を示す近似直線の傾き(呼吸困難の勾配)を評価した。

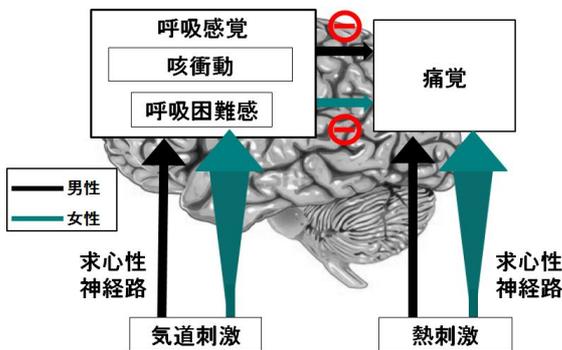
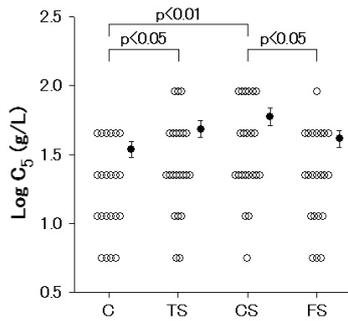
このようなデバイスを様々な刺激を用い、咳と呼吸困難に対する影響を解析した。さらにそれらの開発された方法の疾患別使用方法の確立を試みた。

4. 研究成果

[1]リハビリ阻害因子としての咳、呼吸困難、誤嚥対処法の探索的開発

頸部及び胸郭の振動刺激が咳及び呼吸困難両者とも抑制することが判明した(右図)。

また、呼吸困難刺激及び咳刺激は両者とも痛み刺激などの呼吸以外の不快な感覚を抑制することがわかった。そのことにおける性差の存在とその機序を解明した(下図)。



本成果は 2013 年日本呼吸器学会学術講演会にて Best presentation award を受賞した。

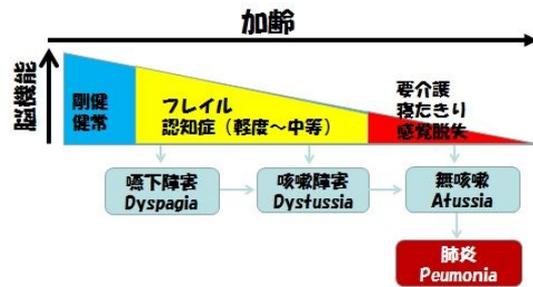
[2]それらの開発された方法の疾患別使用方法の確立

呼吸リハビリテーションの対象になる、2種類の慢性呼吸器疾患(慢性閉塞性肺疾患、慢性拘束性肺疾患)に対して、これまで開発してきた誤嚥予防法の使用フローチャートを開発した。それは下記の表に基づく。

	嚥下反射	咳反射
カフェイン	↑	↑
メンソール	↑	↓
酸 胃食道逆流	↑ or ↓	↑
ACE阻害薬	↑	↑
テオフィリン	↑	↓
喫煙		
煙草の煙	↓	↑
ニコチン	→	↓

また、認知症高齢者の場合においては、脳機能の低下とともに徐々に、まず嚥下機能が

低下し、そして咳嗽機能が低下が進行し、無咳嗽という状態になって不顕性誤嚥により肺炎が発症する自然経過を見出した(下図)。

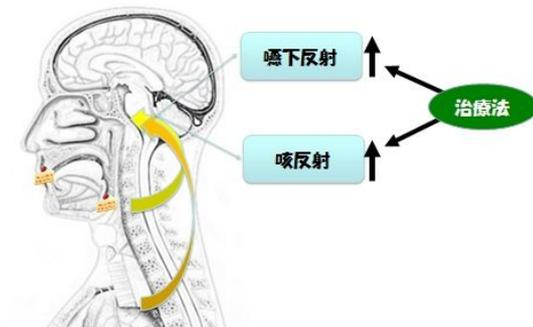


このことより、高齢者肺炎のときの咳嗽機能の挙動が判明し、どの時期にどのような介入をしたらよいのかが明らかになった。

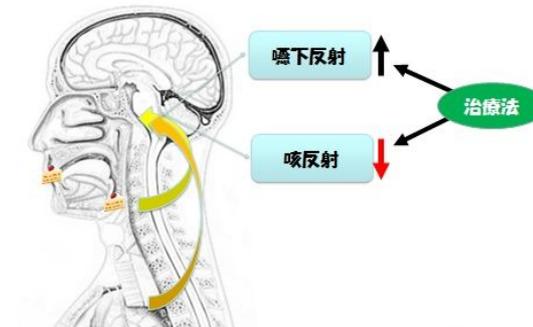
[3]咳嚥リハビリテーションプログラムの開発と有効性検証

今回の研究で開発した方策をどのような患者に、どのように組み合わせて行えばいいのかを明らかにした。

まず、慢性閉塞性肺疾患患者と誤嚥性肺炎患者においては下図のようなプロトコルがよいと思われる。



そして間質性肺炎の場合は特殊で、下図のようなプロトコルがよいことが判明した。



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 15 件)

Ebihara S, Sekiya H, Miyagi M, Ebihara T, Okazaki T. Dysphagia, dystussia, and aspiration pneumonia in elderly people. J Thorac Dis. 2016; 8(3): 632-9. doi: 10.21037/jtd.2016.02.60. 査読有

Freeman S, Smith TF, Neufeld E, Fisher K,

Ebihara S. The wish to die among palliative home care clients in Ontario, Canada: A cross-sectional study. *BMC Palliat Care.* 2016; 15: 24. doi: 10.1186/s12904-016-0093-8. 査読有

Nihei M, Okazaki T, Ebihara S., Kobayashi M, Niu K, Gui P, Tamai T, Nukiwa T, Yamaya M, Kikuchi T, Nagatomi R, Ebihara T, Ichinose M. Chronic inflammation, lymphangiogenesis, and effect of an anti-VEGFR therapy in a mouse model and in human patients with aspiration pneumonia. *J Pathol.* 2015; 235(4): 632-45. doi: 10.1002/path.4473. 査読有

Ito K, Kohzuki M., Takahashi T, Ebihara S. Improvement in taste sensitivity following pulmonary rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Rehabil Med.* 2014; 46(9): 932-6. doi: 10.2340/16501977-1861. 査読有

Ebihara S., Ebihara T, Gui P, Osaka K., Sumi Y, Kohzuki M. Thermal taste and anti-aspiration drugs: a novel drug discovery against pneumonia. *Curr Pharm Des.* 2014; 20(16): 2755-9. 査読有

Gui P, Ebihara T, Sato R, Ito K, Kohzuki M., Ebihara S. Gender differences in the effect of urge-to-cough and dyspnea on perception of pain in healthy adults. *Physiol Rep.* 2014; 2(8). doi: 10.14814/phy2.12126. 査読有

Taki Y, Kinomura S, Ebihara S., Thyreau B, Sato K, Goto R, Kakizaki M, Tsuji I, Kawashima R, Fukuda H. Correlation between pulmonary function and brain volume in healthy elderly subjects. *Neuroradiology.* 2013; 55(6): 689-95. doi: 10.1007/s00234-013-1157-6. 査読有

Kashiwazaki N, Ebihara S., Gui P, Katayama N, Ito K, Sato R, Oyama C, Ebihara T, Kohzuki M. Inhibitory effect of cervical trachea and chest wall vibrations on cough reflex sensitivity and perception of urge-to-cough in healthy male never-smokers. *Cough.* 2013; 9(1): 22. doi: 10.1186/1745-9974-9-22. 査読有

Gui P, Ebihara S., Ebihara T, Kanazaki M, Kashiwazaki N, Ito K, Kohzuki M. Urge-to-cough and dyspnea conceal perception of pain in healthy adults. *Respir Physiol Neurobiol.* 2012; 181(2): 214-9. doi: 10.1016/j.resp.2012.03.010. 査読有

Ebihara S., Niu K, Ebihara T, Kuriyama S, Hozawa A, Ohmori-Matsuda K, Nakaya N, Nagatomi R, Arai H, Kohzuki M., Tsuji I. Impact of blunted perception of dyspnea on medical care use and expenditure, and mortality in elderly people. *Front Physiol.* 2012; 3: 238. doi: 10.3389/fphys.2012.00238. 査読有

〔学会発表〕(計20件)

岩波裕治, 内昌之, 五十嵐愛, 大国生幸, 杉野圭史, 本間栄, 海老原覚 間質性肺炎患者の不安感と身体機能および健康関連 QOL の関連性 第 25 回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会 平成 27 年 10 月 15 日 東京ベイ舞浜ホテル(千葉県・浦安市)

杉野圭史, 仲村泰彦, 後町杏子, 石田文昭, 五十嵐愛, 岩波裕治, 海老原覚, 本間栄 外来呼吸リハビリテーションを導入した間質性肺炎患者の検討 第 25 回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会 平成 27 年 10 月 15 日 東京ベイ舞浜ホテル(千葉県・浦安市)

五十嵐愛, 内昌之, 大国生幸, 岩波裕治, 杉野圭史, 本間栄, 海老原覚 3 カ月間の外来呼吸リハビリテーションの効果が維持困難であった特発性肺線維症の一症例 第 25 回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会 平成 27 年 10 月 15 日 東京ベイ舞浜ホテル(千葉県・浦安市)

杉野圭史, 海老原覚, 本間栄 間質性肺炎の集学的治療 間質性肺炎および気腫合併肺線維症における呼吸リハビリテーションの現状と課題 第 25 回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会 平成 27 年 10 月 15 日 東京ベイ舞浜ホテル(千葉県・浦安市)

海老原覚 間質性肺炎の集学的治療 病態評価と運動負荷法の実践 第 25 回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会 平成 27 年 10 月 15 日 東京ベイ舞浜ホテル(千葉県・浦安市)

海老原覚 誤嚥性肺炎最新発症メカニズムと嚥下ニューロリハビリテーション 第 21 回日本摂食嚥下リハビリテーション学会学術大会 平成 27 年 9 月 12 日 国立京都国際会館(京都府・京都市)

海老原覚 感覚を刺激して嚥下機能の改善を図る 第 55 回日本呼吸器学会学術集会 平成 27 年 4 月 17 日 東京国際フォーラム(東京都・千代田区)

海老原覚 慢性閉塞性肺疾患患者の味覚認知閾値に対する呼吸リハビリテーションの効果の検討 第 55 回日本呼吸器学会学術集会 平成 27 年 4 月 17 日 東京国際フォーラム(東京都・千代田区)

海老原覚 嚥下障害の早期発見と予防 誤嚥性肺炎の予防戦略 第 38 回日本嚥下医学会学術講演会 平成 27 年 2 月 7 日 コラッセふくしま(福島県・福島市)

毛利奨吾, 石井毅, 山口凌, 大国生幸, 内昌之, 海老原覚 リハビリテーション介入患者における Cough Peak Flow と ADL との関連性 第 2 回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会関東地方会 平成 27 年 1 月 24 日 聖路加国際大学(東

京都・中央区)

杉野圭史, 仲村泰彦, 後町杏子, 石田文昭, 本間栄, 五十嵐愛, 岩波裕治, 海老原覚 短期外来呼吸リハビリテーションを導入した特発性肺線維症2症例の検討 第2回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会関東地方会 平成27年1月24日 聖路加国際大学(東京都・中央区)

岩波裕治, 五十嵐愛, 大国生幸, 内昌之, 海老原覚, 杉野圭史, 本間栄 間質性肺炎に対する呼吸リハビリテーション(TRIP study)外来通院への阻害因子の検討 第2回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会関東地方会 平成27年1月24日 聖路加国際大学(東京都・中央区)

小椋遼治, 毛利奨吾, 杉澤樹, 内昌之, 海老原覚, 玉置一智, 与田仁志 新生児の両親を含めたポジショニングと呼吸指導について 第2回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会関東地方会 平成27年1月24日 聖路加国際大学(東京都・中央区)

海老原覚, 海老原孝枝, 上月正博 Effect of Cervical Trachea and Chest Wall Vibrations on Cough Reflex Sensitivity and Perception of Urge-to-Cough in Healthy Adults 平成26年6月5日 第51回日本リハビリテーション医学会年次学術集会 名古屋国際会議場 (愛知県・名古屋市)

海老原覚, 海老原孝枝, 上月正博 呼吸感覚モダリティーによる痛覚感受性制御の検討 第53回日本呼吸器学会学術集会 平成25年4月19日 東京国際フォーラム(東京都・千代田区)

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況(計 0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

<http://gyoseki.toho-u.ac.jp/thuhp/KgApp?kyoinId=yriegogsggo&keytype=2&keyword=%E6%B5%B7%E8%80%81%E5%8E%9F%E8%A6%9A+>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

海老原 覚 (EBIHARA, Satoru)

東邦大学・医学部・教授

研究者番号: 90323013

(2) 研究分担者

上月 正博 (KOHZUKI, Masahiro)

東北大学・医学系研究科・教授

研究者番号: 70234698

(3) 連携研究者

小坂 建 (OSAKA, Ken)

東北大学・歯学研究科・教授

研究者番号: 60300935