

令和 6 年 6 月 10 日現在

機関番号：32402

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K11206

研究課題名（和文）間質性肺炎患者に対する吸気流量知覚増強による息切れ緩和と吸気筋トレーニング新戦略

研究課題名（英文）A new strategy for breathlessness relief and inspiratory muscle training by augmented perception of inspiratory flow in patients with interstitial pneumonia

研究代表者

金崎 雅史（Kanezaki, Masashi）

東京国際大学・医療健康学部・准教授

研究者番号：10707871

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：間質性肺疾患（ILD）患者における吸気抵抗負荷呼吸によって誘発される吸気神経ドライブ（NRD）および呼吸困難の質と強度に対するOSMの影響を調査した。OSMはL-メントール臭パッチを使用した。一方、プラセボはイチゴ臭パッチによる嗅覚刺激を使用した（OSP）。NRDは胸骨傍肋間筋筋電図活動を用いた。ShamおよびOSPと比較して、OSMは呼吸パターン/タイミングおよびNRDに変化をもたらさなかったが、空気飢餓感、呼吸不快感、吸気流量知覚を有意に緩和した。OSMは精神的呼吸努力感、呼吸努力感をプラセボと比べて有意に軽減した。OSMが吸気流の感覚を活性化し、ILD患者の呼吸困難の軽減に寄与した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

L-menthol嗅覚刺激による呼吸困難緩和効果が間質性肺疾患でも認められたことは、間質性肺疾患の呼吸困難緩和方法の一つとして確立される可能性が高く、より臨床に実装しやすい様式での検討が望まれる。

研究成果の概要（英文）：We investigated the effects of olfactory stimulation by l-menthol (OSM) on the quality and intensity of dyspnea and inspiratory neural drive (NRD) in patients with interstitial lung disease (ILD). 43 patients with ILD ultimately participated in this randomized, single-blind, placebo-controlled, crossover study in which OSM was administered using a patch of L-menthol odor, while placebo was administered using olfactory stimulation with a strawberry-scented patch (placebo OSP). Dyspnea was induced by breathing through an inspiratory resistance. Compared to sham and OSP, OSM did not alter respiratory pattern/timing and NRD during inspiratory resistance loading, but significantly alleviated air hunger, respiratory discomfort, and inspiratory flow perception during loaded breathing. OSM significantly reduced mental and respiratory effort sensations compared to placebo. The results of this study suggest that OSM activated inspiratory flow sensation and reduced dyspnea in patients with ILD

研究分野：呼吸リハビリテーション

キーワード：L-メントール 呼吸困難 息切れ 間質性肺疾患

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

研究成果の概要

間質性肺疾患 (**ILD**) 患者における吸気抵抗負荷呼吸によって誘発される吸気神経ドライブ (**NRD**) および呼吸困難の質と強度に対するメントール嗅覚刺激 **OSM** の影響を調査した。方法: **OSM** は L-メントール臭パッチを使用した。一方、プラセボはイチゴ臭パッチによる嗅覚刺激を使用した (**OSP**)。 **Sham** では、パッチ貼付無しのマスク下で測定した。呼吸困難は吸気抵抗で誘発され、 **MDP** を使用して測定された。 **NRD** は胸骨傍肋間筋の筋電図活動を用いた。結果: **sham** および **OSP** と比較して、 **OSM** は吸気抵抗負荷時の呼吸パターン/タイミングおよび **NRD** に変化をもたらさなかったが、 **ILD** 患者における吸気抵抗負荷呼吸時の空気飢餓感、呼吸不快感、吸気流量知覚を有意に緩和した。また、 **OSM** は精神的呼吸努力感、呼吸努力感をプラセボと比べて有意に軽減した。結論: **OSM** が吸気流の感覚を活性化し、 **ILD** 患者の呼吸困難の軽減につながったことを示唆した。

研究成果の概要 (英文)

The effects of Olfactory Stimulation with Menthol (OSM) on the quality and intensity of inspiratory neural drive (NRD) and dyspnea induced by inspiratory resistance-loaded breathing in patients with interstitial lung disease (ILD) were investigated. METHODS: OSM was performed with L-menthol odour patches. In placebo, olfactory stimulation with a strawberry odour patch was used (OSP); in Sham, measurements were made under a mask without patch application. Dyspnea was induced by inspiratory resistance and measured using MDP; NRD was measured using electromyographic activity of the sternal paracostal muscles. RESULTS: Compared to sham and OSP, OSM did not alter respiratory pattern/timing and NRD during inspiratory resistance loading, but significantly alleviated air hunger, breathing discomfort, and perceived inspiratory flow during inspiratory resistance loading breathing in patients with ILD. OSM also significantly reduced mental and respiratory effort sensations compared to placebo. CONCLUSION: Our results suggest that OSM activated inspiratory flow sensation and led to a reduction in dyspnea in patients with ILD.

1. 研究開始当初の背景

呼吸困難は間質性肺疾患 (**ILD**) 患者に最も多く見られる症状であり、患者の生活の質を著しく低下させる。そのため、 **ILD** 患者の症状管理において、呼吸困難の緩和は最も重要な課題である。しかしながら、 **ILD** 患者の治療選択肢は限られている。

Transient Receptor Potential Cation Channel Subfamily M Member 8: TRPM8) は、低温や冷却剤によって活性化される非選択性イオンチャネルである。三叉神経末端にある **TRPM8** の活性化は、上気道に冷涼感をもたらし、上気道の流量を監視するために重要な役割を担っていることが考えられている。我々は、L-メントールによって引き起こされる上気道の冷却感、健常者におい

て運動中の呼吸困難を緩和し、吸気負荷によって引き起こされる呼吸困難を緩和することを報告した (1)。しかしながら、この研究では、運動中の一回換気量や呼吸数、分時換気量は変化がなく、呼吸の抑制がメントール嗅覚刺激では引き起こされない旨が報告された (1)。

更に、慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 及び高齢者を対象とした臨床ランダム化比較試験において、L-メントール嗅覚刺激 (OSM) は、吸気抵抗負荷呼吸中の呼吸困難の感覚的および情動的次元を緩和することが示された (2)。加えて、しかし、L-メントール嗅覚刺激が、間質性肺疾患の高齢者の多面的な呼吸困難を軽減するかどうかは不明です。そこで、我々は、間質性肺疾患患者における吸気抵抗負荷によって誘発される呼吸パターン、IND、呼吸困難の感覚的および情動的次元に対する L-メントール嗅覚刺激の効果について調査するため、無作為化比較試験を実施した。

2 . 研究の目的

間質性肺疾患における L-メントール嗅覚刺激が吸気神経ドライブ及び呼吸パターン、呼吸困難の種類と強度に及ぼす影響を検討することが本研究の目的である。

3 . 研究の方法

本研究はランダム化比較クロスオーバー試験 (RCT) で、対象は安定しており、呼吸機能障害が軽度～中等度の ILD 患者 43 例 [平均年齢 77.4 歳、平均対標準努力肺活量 (%FVC) 87.0%、平均対標準 1 秒量 (%FEV1) 88.50%] とした。患者を L-メントール群、Sham 群、プラセボ群にランダムに割り付けた。L-メントールおよびプラセボ (イチゴ臭) は、マスク内側にパッチを貼付した。Sham 群のマスクにはパッチを貼付しなかった。吸気抵抗負荷なしで 2 分間呼吸後 (ベースライン)、ランダムに割り付けを行い、吸気抵抗負荷下 (20 または 30 cmH₂O · L⁻¹ · s⁻¹) で 2 分間呼吸した。日本語版 Multidimensional Dyspnea Profile (MDP) を用いて、吸気抵抗負荷時の最後の 30 秒間における呼吸困難の感覚的および情動的側面を評価した。吸気神経ドライブは吸気時の parasternal m. の表面筋電図活動から解析した (2)。

4 . 研究成果

L-メントール嗅覚刺激は ILD 患者において、プラセボおよび Sham 群と比較して吸気抵抗負荷時の呼吸困難感および空気飢餓感を有意に緩和させ、プラセボ群と比較して身体的呼吸努力感、精的呼吸努力感を有意に減少させた (3)。しかし、L-メントール嗅覚刺激による胸部狭窄感、過換気、五つの情動的側面への影響は

みられなかった(3)。また，L-メントール嗅覚刺激は，吸気抵抗負荷時の吸気流量知覚を有意に増大させたが，平均吸気流量，呼吸パターン，呼吸タイミングおよび吸気神経ドライブへの影響はみられなかった(3)。

5 . 引用文献

(1) Kanezaki M, Ebihara S. Effect of the cooling sensation induced by olfactory stimulation by L-menthol on dyspnoea: a pilot study. *Eur Respir J*. 2017 Apr 19;49(4):1601823. doi: 10.1183/13993003.01823-2016. PMID: 28424362.

(2) Kanezaki M, Terada K, Ebihara S. l-Menthol - a new treatment for breathlessness? *Curr Opin Support Palliat Care*. 2021 Dec 1;15(4):233-238. doi: 10.1097/SPC.0000000000000569. PMID: 34762073.

(3) Kanezaki M, Terada K, Ebihara S. Effect of Olfactory Stimulation by L-Menthol on Laboratory-Induced Dyspnea in COPD. *Chest*. 2020 Jun;157(6):1455-1465. doi: 10.1016/j.chest.2019.12.028. Epub 2020 Jan 23. PMID: 31981567.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8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 4件）

1. 著者名 Masashi Kanezaki, Kunihiko Terada, Satoru Ebihara	4. 巻 -
2. 論文標題 Nasal stimulation with l-menthol ameliorates breathlessness in patients with interstitial lung disease	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 European Respiratory Journal	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） 10.1183/13993003.02453-2022	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 Terada Kunihiko, Tanabe Naoya, Shiraishi Yusuke, Hamakawa Yoko, Shima Hiroshi, Maetani Tomoki, Terada Satoru, Sato Susumu, Kanezaki Masashi, Hirai Toyohiro	4. 巻 61
2. 論文標題 Chronic obstructive pulmonary disease features in patients visiting primary respiratory clinic and tertiary hospital in Japan	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Respiratory Investigation	6. 最初と最後の頁 40～44
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.resinv.2022.10.010	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 8
2. 論文標題 Limitations of a 6-min walk test to assess the efficacy of menthol for breathlessness	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 ERJ Open Research	6. 最初と最後の頁 00090～2022
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1183/23120541.00090-2022	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 Hamakawa Yoko, Tanabe Naoya, Shima Hiroshi, Terada Kunihiko, Shiraishi Yusuke, Maetani Tomoki, Kubo Takeshi, Kozawa Satoshi, Koizumi Koji, Kanezaki Masashi, Shimizu Kaoruko, Oguma Tsuyoshi, Sato Atsuyasu, Sato Susumu, Hirai Toyohiro	4. 巻 12
2. 論文標題 Associations of pulmonary and extrapulmonary computed tomographic manifestations with impaired physical activity in symptomatic patients with chronic obstructive pulmonary disease	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	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） 10.1038/s41598-022-09554-6	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 -

1. 著者名 金崎雅史	4. 巻 60
2. 論文標題 呼吸器疾患における呼吸困難の発生機序とその対策	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The Japanese journal of rehabilitation medicine	6. 最初と最後の頁 96-101
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 Kanezaki Masashi、Ebihara Satoru	4. 巻 8
2. 論文標題 Limitations of a 6-minute-walk test to assess the efficacy of menthol for breathlessness	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 ERJ Open Research	6. 最初と最後の頁 00090 ~ 2022
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1183/23120541.00090-2022	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、Tamaki Akira、Terada Kunihiko、Ebihara Satoru	4. 巻 Volume 17
2. 論文標題 Linguistic Validation of the Japanese Version of the Multidimensional Dyspnea Profile and Relation to Physical Activity in Patients with COPD	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease	6. 最初と最後の頁 223 ~ 230
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2147/COPD.S339285	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 Kunihiko、Ebihara Satoru	4. 巻 15
2. 論文標題 l-Menthol ? a new treatment for breathlessness?	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Current Opinion in Supportive & Palliative Care	6. 最初と最後の頁 233 ~ 238
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/SPC.0000000000000569	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4件（うち招待講演 4件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 金崎雅史
2. 発表標題 息切れに対する呼吸ケア・リハビリテーション最前線
3. 学会等名 第14回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会北陸支部学術集会 2022年6月4日（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 金崎雅史
2. 発表標題 COPDとフレイル・サルコペニア・身体活動性 現状とその対策
3. 学会等名 第9回 呼吸ケア指導スキルアップセミナー（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 金崎雅史
2. 発表標題 エアフローセラピーと呼吸理学療法によるアプローチについて
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（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 金崎雅史
2. 発表標題 呼吸リハビリテーションUp to Date
3. 学会等名 日本呼吸理学療法学会 第1回 若手臨床研究支援交流会（招待講演）
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

金崎雅史研究室：呼吸困難と咳嗽のリハビリテーション
<https://kanezaki-labo.com>

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
---------	---------