呼吸リハビリテーションの最前線 —新評価からのアプローチ—

Frontiers in Pulmonary Rehabilitation : A New Approach Using
Novel Estimation

海老原 覚* Satoru Ebihara

東邦大学大学院医学研究科リハビリテーション医学講座

Key words : 呼吸困難／呼吸粘性抵抗／スティーヴンスのべき法則／メンソール

はじめに

通常、健康人は安静時に呼吸困難を感じることはあまりない。階段昇降などの運動時には大なり小なり呼吸困難を感じる。これは運動負荷による呼吸困難であるが、このような負荷による呼吸困難の誘発法としては大きく分けて、こうした運動負荷によるもの、呼吸抵抗負荷によるもの、そして高炭酸ガス負荷や低酸素負荷などの化学調節機構の負荷によるものの3つが広く行われている。

このうち、呼吸抵抗負荷による呼吸困難誘発法は比較的簡便で、負荷量と呼吸困難感の関係を評価することにより比較的定量的に呼吸困難を評価する可能性がある。抵抗負荷試験は、慢性閉塞性肺疾患（chronic obstructive pulmonary disease : COPD）や気管支喘息など閉塞性疾患の気道抵抗上昇モデルとして用いられていて、以前より喘息病態の異常検出手段に用いられるなど種々の観点から研究されている。

疾患における呼吸の抵抗

息苦しさの原因に呼吸抵抗がある。呼吸器障害時に生じる呼吸抵抗の構成成分は、気道抵抗と肺組織抵抗、そして胸郭抵抗に分かれる。気道に空

気を通して肺胞を膨らませるためには、この3つの抵抗に打ち勝たなければならない。ところで、この3つのうち気道抵抗は粘性抵抗、そして肺組織抵抗と胸郭抵抗は弾性抵抗である（図1）。

粘性抵抗は、気道に空気を通した際に発生する摩擦抵抗であり、レジスタンス（resistance）と呼ばれる。粘性抵抗は、細いストローをくわえて息を吹きかけた際に感じる抵抗と考えるとわかりやすい。息を吹きかけたときにだけ感じ、息を止めたときに戻ってくるような抵抗を感じないのが、粘性抵抗の特徴である。通常、気道抵抗によって上昇した気道内圧は一時的なもので、気流が止まるプラトーでは消失するのが粘性抵抗の特徴である。COPDや喘息などの病態で気道が狭窄したときの抵抗がこれにあたる。

弾性抵抗は肺胞・胸郭の縮まろうとする力であり、エラスタンス（elastance）と呼ばれる。弾性抵抗は、弾性のあるゴムを手で押した際に感じる、押し返されるような力である。エラスタンスは、コンプライアンスと密接な関係がある。臨床上用いられるのは、エラスタンスの逆数となるコンプライア

図1 呼吸抵抗の構成

* 東邦大学大学院医学研究科
リハビリテーション医学講座
〒143-8541 東京都大田区大森西 6-11-1
E-mail : satoru.ebihara@med.toho-u.ac.jp

図2 外部呼吸粘性抵抗の負荷装置の従来機

ンスである。間質性肺炎などでは肺組織の弾性抵抗が増加し肺が拡がりづらくなる。また、慢性呼吸器疾患が長引くと胸郭のコンプライアンスが低下し、胸郭弾性抵抗が高くなる場合が多い。

外部呼吸抵抗負荷

呼吸筋の訓練などを目的にいくつかの外部呼吸抵抗負荷装置が市販されている。実は多くが弾性抵抗負荷装置であり、粘性抵抗は少ない。筆者らはこれまで外部呼吸抵抗負荷を粘性抵抗負荷により行い、被検者の呼吸困難感を評価してきた。初期の装置としては、図2にあるように直線抵抗管を口にくわえる一方弁（ハンスドルフバルブ）の吸気側に少しずつ足していくものである。抵抗管の接続は三方活栓にて順次つなげていくようにしていた。それぞれの抵抗で約1分間安静換気を被検者にしてもらい、その抵抗での呼吸終了後、修正ボルグスケールにて呼吸困難感を記してもらっていた。しかし、そのボルグスケールスコアをどう扱うかという一定の決まったやり方がないのが現状である。

それぞれの抵抗の値でのボルグスコアの絶対値で比較を行ったり、いくつかの呼吸抵抗でのボルグスコアの和で比較を行う場合もある。さらに、抵抗の値を横軸に、ボルグスコアを縦軸にして直線回帰したときの傾きを評価する方法などさまざまである。呼吸困難感も感覚の1つであるという考えに

基づくと、スティーヴンスのべき法則に基づく評価法がある。

スティーヴンスのべき法則

スティーヴンスのべき法則（Stevens' power law）は、刺激の物理量とそれに対応する感覚量との間に成り立つ関係を記述した法則として提案された。スティーヴンスのべき法則はウェーバーの法則を発展させた、フェヒナーの法則につながる。ウェーバーは、2つのおもりの重さを比べる実験で、区別（弁別）できる最小の重さの差（弁別閾）を調べ、標準刺激と弁別閾の比がほぼ一定になると考えた。つまり、標準刺激をS、弁別閾を ΔS とすると、次の式がなり立つということである。

$$\Delta S/S = k \quad (k \text{ は定数})$$

これをウェーバーの法則といい、kの値は感覚の種類によって変わってくる。

その後、フェヒナーが物理的刺激ではなく、それに対する感覚を用い、しかもその感覚が量として扱えると考えて定式化した。つまり「弁別閾（上記の ΔS ）に相当する感覚の増加量（ ΔR ）は一定である」と仮定したのである。そのうえで、「感覚（R）は、刺激の強さ（S）の対数に比例して変化する」という結論を導き、それが次の式になることを示した。

$$R = k \log S \quad (k \text{ は定数})$$

これがフェヒナーの法則であり、これは感覚量を直接測定することはできないという前提に立っての法則であった。それに対し、スティーヴンスはマグニチュード推定法を用いることで感覚量を直接測定できると考えた。マグニチュード推定法とは、ある刺激を標準として基準値を割り当て、そのうえでさまざまな強さの刺激を提示し、その刺激に応じた感覚の強さを基準値の何倍（比率）になるか数値として報告してもらう方法である。このマグニチュード推定法をさまざまな種類の感覚に用いて測定した結果、感覚の大きさRと、刺激の強度S

との間には、

$$R = kS^n$$

(k は定数, n は感覚の種類の応じて異なる, べき数)

という関係が成り立つことを見出した。つまり刺激と感覚の間に、べき関数 (power function) が成立するというのが「スティーヴンスのべき法則」である。これをグラフとしていえば、横軸に刺激の強さの対数 (log) を取り、縦軸に感覚の大きさ (マグニチュード推定法によって得られた数値) の対数 (log) を取ってプロットすると直線になるということである^{1, 2)}。

スティーヴンスは複数の被験者からデータを収集し、それらの平均を求めてべき関数に自然にあてはめることができたため、彼はべき法則が正しいと結論した。このアプローチは個人差を無視しており、個々の被験者のデータをみても、必ずしもべき法則が成り立っていないこともあることが報告されている³⁾。もう1つの問題は、この方法ではべき法則自体を直接検証しているわけではなく、マグニチュード推定法の基本的前提も提供しない点が挙げられる。スティーヴンスのべき法則を反駁の対象とし、歴史的意味しかないとみなしている研究者も大勢いる。しかし、現在、マグニチュード推定法は多くの研究で広く用いられている実用性の高い測定法であり、そこではべき法則がよくあてはまっている。

メンソールの嗅覚刺激による呼吸困難感緩和

今回、筆者らは上述の呼吸粘性外部抵抗とスティーヴンスのべき法則を用い、メンソールの嗅覚刺激が健常者の呼吸困難感に対して緩和効果があることを示し、リハビリテーション医療における新たな方法論を見出したので概説する。リハビリテーション医療は医療者側がいくら一生懸命になっても、患者側の要因でその訓練を中止あるいは

は休止しなければならないことがままある。その患者側の要因には、バイタルサインの変化などの客観的に休止すべきと判断されるものから、患者のモチベーションが上がらないなどの主観的なもので、さまざまな要因がある。運動療法は多くのリハビリテーション医療において中核をなす治療法である。近年、呼吸リハビリテーションや心臓リハビリテーションなどの慢性期の呼吸循環器疾患における運動療法の有効性が明らかになり、持続的な有酸素運動による持久力訓練が盛んに行われるようになった。そのときの運動療法の主な制限因子は呼吸困難であり、呼吸困難のために運動の中断を余儀なくされ、運動療法が効果を発揮するだけの運動量が確保ができない症例が多い。

そこで、筆者らは後述する呼吸困難の発症機序から、transient receptor potential melastatin 8 (TRPM8) アゴニストである L-menthol による嗅覚刺激が呼吸困難感緩和作用があるのではないかと考え、運動時および吸気抵抗負荷時の呼吸困難感に及ぼす影響を検討した⁴⁾。呼吸循環器疾患を有しない健常者 25 名を対象にして、呼吸困難感への L-menthol 嗅覚刺激の効果を、プラセボ (ストロベリーの香) を用いた無作為化クロスオーバー試験にて評価した。嗅覚刺激のためのシールは単成分のものを、フェイスマスクの内側に貼って使用した。呼吸困難は 0~35 cmH₂O/L/s の段階的吸気抵抗負荷および自転車エルゴメータによる 10 分間の 80% 嫌気性代謝閾値相当の負荷時に修正ボルグスコアにて測定した。

すると、10 分間のプラセボおよび L-menthol 嗅覚刺激前後の肺機能検査において、統計学的有意差を認めなかったが、L-menthol 嗅覚刺激条件下の運動時の呼吸困難感にはプラセボに比べて低値を示した。さらに、各抵抗に対する呼吸困難感にはプラセボに比べ L-menthol 条件において統計学的有意に低値を示し、プラセボとの差は抵抗が強けれ

図3 メンソールの呼吸困難感への影響（文献4より改変）

a: 各抵抗での修正ボルグスコア, b: スティーヴンスのべき法則による評価。

図4 呼吸困難感のスティーンズのべき法則による評価法（文献5, 6より）

ば強いほど大きい結果になった（図3-a）⁴⁾。この吸気負荷抵抗と呼吸困難感ボルグスケールとの関係を先ほどのスティーンズのべき法則にあてはめて、log-log スケール上で傾き（dyspnea log-log slope）を比較すると（図4）^{5, 6)}、有意にL-mentholによる嗅覚刺激が傾きを低下させていた（図3-b）。

以上のことから本研究により、L-menthol 嗅覚刺激がさまざまな呼吸負荷時の呼吸困難感を改善することが明らかになった。したがって、運動療法中にメンソール匂い刺激によるアロマセラピーを併用することにより、リハビリテーションにおける運動療法の効果が大きく改善されることが期待できる。

メンソールの嗅覚刺激の呼吸困難感緩和機序

呼吸困難の発症機序には以下の3つが代表的に考えられている。まず、化学受容器、機械的受容器からの上行性のシグナルが反映されるとする説である。これは、化学受容器で低酸素あるいは高二酸化炭素を感知して呼吸困難と認識し、機械的受容器が気道の変形や気道内外の圧差の変化を感知して気道狭窄を呼吸困難と認識するという説である。

次に考えられているのが、モーターコマンド説と呼ばれているものである。これは呼吸中枢からの呼吸ドライブ（呼吸運動を引き起こす呼吸原動力

の総和＝モーターコマンド）と同じ情報が脳皮質の感覚中枢へ上行性に投射されることで、この呼吸中枢の指令の増加を呼吸困難と認識する説である。すなわち、呼吸筋への運動出力が大きければ大きいほど呼吸困難感を強く感じることになる。

最後に、有望な説として求心-遠心シグナルミスマッチ説がある。呼吸筋を運動させようとする中枢の指令（遠心シグナル）と実際に可動する呼吸筋の長さ（求心シグナル）との間に不一致が生ずる際に呼吸困難として脳が感知するという「長さ-張力不均衡説」が1963年にCambellとHowellにより提唱され、この概念が基礎となっている説である。中枢からの指令が強いにもかかわらず呼吸運動が追いつかないと呼吸困難が生じやすくなる。すなわち、ある一定の換気を起こそうとして予想以上に大きい呼吸筋の活動が必要な場合に、呼吸困難が生じるというものである。

メンソールの呼吸困難緩和機序はこの3つめの求心-遠心シグナルミスマッチを修飾することによって起こると筆者らは考えている。実は呼吸運動の成果である換気量は酸素・二酸化炭素などの化学的なもの以外にも、末梢の気流センサーによっても定量されると考えられる。そこで気道の気流センサーの1つであると考えられているTRPM8受容体に着目し、TRPM8アゴニストであるL-mentholによる嗅覚刺激が、運動時および吸気抵抗負荷時の呼吸困難感に影響を及ぼすと考えた。つまり、TRPM8刺激により、大きな気流が生じているというまやかしの情報が求心性に伝達され、十分な換気が得られていると脳が勘違いすることが、L-mentholによる嗅覚刺激による呼吸困難緩和の機序と考えている。したがって、L-mentholの投与ルートは気道に入っていく嗅覚刺激が重要である。

おわりに

これまで述べてきたことから、外部呼吸粘性抵

抗負荷とそれによる呼吸困難感のスティーヴンスのべき法則による評価が呼吸困難の準客観的評価として有用であることがわかっていただけたと思う。しかしながら、この2つの組み合わせを一から立ち上げるのは結構手間である。近年、この2つが組み合わさった装置が市販されている。このような装置を駆使して、新たな呼吸困難緩和方法が次から次へと発見されることを望む。また、このような装置は呼吸筋の訓練用具としても役に立つことが期待される。

医師のカルテや看護記録をみても、患者の脈拍・血圧などの循環器指標は記録されていることが多いが、呼吸器指標はパルスオキシメーターの値がせいぜいであり、呼吸数や呼吸困難感が記載されていることは少ない。呼吸困難感をはじめとした患者の呼吸状態を常にノート（breath-note）し診療を行っていくことが、包括的呼吸リハビリテーションの診療レベルを上げるだけでなく、すべての疾患の診療のレベルを上げることにつながるものと思われる。

文献

- 1) Luce RD, Krumhansl CL : Measurement, scaling, and psychophysics. Stevens' Handbook of Experimental Psychology 2nd ed (eds by Atkinson RC, Herrnstein RJ, Lindzey G, Luce RD). Wiley, New York, 1988 ; pp 1-74
- 2) Stevens SS : On the psychophysical law. Psychol Rev 1957 ; **64** : 153-181
- 3) Green DM, Luce RD : Variability of magnitude estimates : a timing theory analysis. Percept Psychophys 1974 ; **15** : 291-300
- 4) 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 ; **49** : pii : 1601823
- 5) Kanezaki M, Ebihara S, Nikkuni E, Gui P, Suda C, Ebihara T, Yamasaki M, Kohzuki M : Perception of urge-to-cough and dyspea in healthy smokers with decreased cough reflex sensitivity. Cough 2010 ; **6** : 1
- 6) Gui P, Ebihara S, Kanezaki M, Suda C, Nikkuni E, Ebihara T, Yamasaki M, Kohzuki M : Gender differences in perceptions of urge to cough and dyspnea induced by citric acid in healthy never smokers. Chest 2010 ; **138** : 1166-1172