

# 非支持型上肢運動負荷試験における メントールの吸入が呼吸困難に及ぼす影響

珊瑚龍之介

本研究の目的は、メントールの吸入が非支持型上肢運動負荷試験での呼吸困難に及ぼす影響について検討することである。若年健常者 10 名を対象に、非支持型上肢運動負荷試験を実施し、呼吸困難を含む呼吸に関連する情動的な項目、経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO<sub>2</sub>)、脈拍、換気諸量を測定し、メントール吸入の有無で比較・検討した。その結果、呼吸困難はメントールの有無で有意差は認められなかったが、10 名中 7 名においては軽減した。また、呼吸不快は有意に低下した。一方、SpO<sub>2</sub>、脈拍、換気諸量に有意差は認められなかった。以上より、メントールの吸入は日常生活動作に多い非支持型上肢運動時の呼吸困難の軽減アプローチの一助になる可能性が示唆された。

## はじめに

慢性呼吸器疾患患者では、換気制限やガス交換障害など不可逆的な呼吸機能障害による労作時の呼吸困難を主症状とし、日常生活動作 (activities of daily living; ADL) の低下をきたす<sup>1)</sup>。呼吸困難による ADL の制限は、活動量の減少とそれに伴う廃用性の身体機能低下を招き、死亡予測因子とも関連する<sup>2)</sup>ことから、呼吸困難の改善は慢性呼吸器疾患患者の治療にあたって重要な目標となる。

ADL で呼吸困難を自覚する動作には、運動負荷の強い坂道や階段などの歩行、体幹前屈を含む腹部に圧迫がかかる動作、息を止める動作や上肢を挙上する動作、上肢の反復動作などがある<sup>1)</sup>。なかでも、洗濯物を干す動作や洗髪など、上肢が支えられていない状態 (非支持) での運動は呼吸困難が生じやすい。これは、呼吸補助筋である肩甲帯周囲筋が上肢運動の動筋として参加してしまうために呼吸補助筋としての役割を果たさなくなることが一因と考えられている<sup>3)</sup>。

呼吸困難の軽減が期待できる方法として、薬物療法や酸素療法などに加えて、呼吸リハビリテーションがある<sup>4)</sup>。しかし、患者が重症になるほど、上記介入では ADL 時の呼吸困難の改善に難渋する。

近年、呼吸困難を軽減する手段としてメントールが注目されている。先行研究では、呼吸ガス分析装置のフェイスマスクの内側にメントールパッチを貼り付け、10 分間の自転車エルゴメーターを用いた定常負荷運動を行ったところ、メントールを使用した時の方が使用しない時と比べ、呼吸困難の指標である修正 Borg scale の数値が有意に低くなるという結果であった<sup>5)</sup>。また、慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease; COPD) 患者 28 名と対照者 14 名に対して、吸気抵抗負荷をかけ、呼吸困難に対するメントールの影響を検討した結果、COPD 患者では呼吸努力、空気飢餓感、呼吸不快、不安、恐怖の項目で、対象群においては呼吸努力、空気飢餓感、呼吸不快が有意に軽減していた<sup>6)</sup>。しかし、これらの研究は、エルゴメーターによる下肢の運動や吸気抵抗負荷時においてメントールの効果を検討しており、慢性呼吸器疾患患者が ADL で呼吸困難を訴える非支持型上肢運動でメントール吸入の効果を検討した報告は皆無である。

そこで本研究では、非支持型上肢運動負荷時の呼吸困難におけるメントール吸入の影響を明らかにすることを目的とした。

## 対象

本研究の趣旨を理解し、研究の参加に同意が得られた若年健常者 10 名(男性 10 名)を対象とした。除外基準は、運動器疾患や上肢の痛みなどで上肢運動が困難な者、喘息、呼吸器疾患、鼻閉症を有する者、過去にメントールを含むアレルギー症状の経験がある者とした。対象者には、本研究の目的および手順、内容、リスクについて口頭および文書で十分に説明し、書面にて同意を得た上で実施した。本研究は、長崎大学大学院医歯薬学総合研究科倫理委員会の承認を得て実施した(許可番号 23060806)。

## 方法

### 1. 実施手順(図 1)

本研究では、以下の測定を 3 回に分けて実施した。1 日目は事前評価、2 日目と 3 日目はメントールの有無で非支持型上肢運動負荷試験を行った。メントールの有無は、封筒法によるランダム化クロスオーバー試験とした。

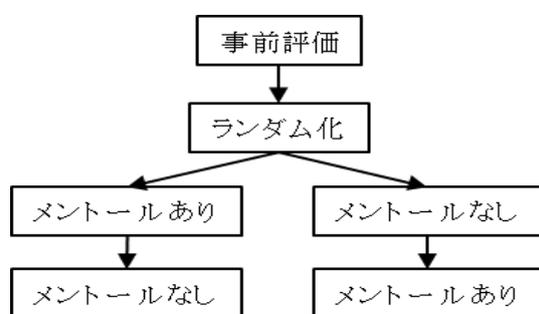


図 1 研究プロトコル

### 2. 事前評価

長崎大学医学部保健学科内部障害系理学療法学研究室にて、研究説明書を用い、被験者に実験の目的、手順、リスク等について十分なオリエンテーションを行った。その後、身長、体重、バイタルサインを測定した。また、呼吸機能として、スパイロメーター(ミナト医科学社製、オートスパイロ AS-507)を用い、静的肺活量、努力性肺活

量を測定し、最大吸気圧、最大呼気圧については、呼吸筋力計(木幡計器製作所製、呼吸筋力測定器 IOP-01)を用いて評価した。

### 3. 非支持型上肢運動負荷試験のプロトコル

#### 1) 測定方法

被験者に呼気ガス分析装置(アニマ社製エアロゾニック AT-1100Ver.3.01)のマスクを装着し、3 分間の安静後、非支持型上肢運動負荷試験を藍原らの先行研究に従い実施した<sup>7)</sup>。重錘 2.5kg を負荷した棒を両手で把持してもらい、肘関節を伸展したまま反復挙上運動を 3 分間実施した。挙上する高さは、体幹の伸展なしに手が届く最大限の高さ、反復速度は 20 回/分とした。終了後は 3 分間の安静座位とした(図 2)。

メントールは、誰でも安価で購入しやすい大正製薬 VapoRub を使用し、これを塗布した脱脂綿を呼気ガス分析装置のマスク内に貼り付けた。メントールを使用しない時は、脱脂綿のみをマスク内に貼り付けた。なお、被験者には、マスク装着時より鼻呼吸を行うよう指示した。

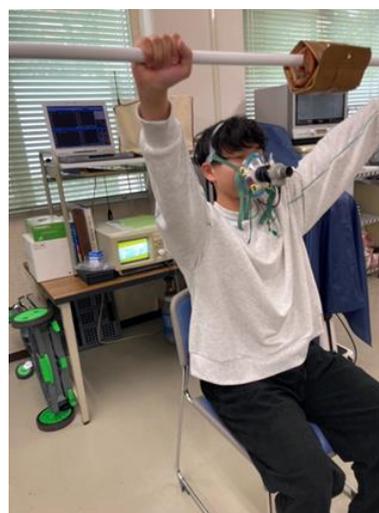


図 2 非支持型上肢運動負荷試験

2) 測定項目(図3)

- ① 呼吸困難, 呼吸に関連する情動的項目(上肢疲労感, 呼吸努力, 空気飢餓感, 呼吸不快, 不安, 恐怖):修正 Borg scale を用いて, 運動直前, 運動終了直後において聴取した.
- ② 経皮的動脈血酸素飽和度 (saturation of percutaneous oxygen; SpO<sub>2</sub>), 脈拍 (Pulse rate; PR):パルスオキシメーター(TEIJIN 社製 PULSOXMe300)を用いて, 運動直前, 運動終了直後で測定した.
- ③ 換気諸量:呼気ガス分析装置を用いて, 呼吸数 (respiratory rate; RR), 1回換気量 (tidal volume; V<sub>T</sub>), 分時換気量 (minute volume; V<sub>E</sub>)を運動前, 運動中, 運動後を通して測定した. 統計の際は, 運動開始前 30 秒と運動終了後 30 秒の平均値を用いた.

呼吸数(RR)、1回換気量(VT)、分時換気量(VE)

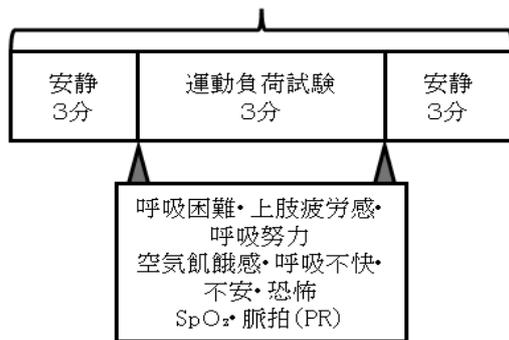


図3 運動負荷試験プロトコル

4. 統計学的解析方法

各評価項目の運動前後での変化量を算出し, Shapiro-Wilk 検定を用いて正規性の検定を行った. その後, 各評価項目の変化量におけるメントールの有無での比較は, Wilcoxon 符号付順位検定を用いた. 検定値は中央値[四分位範囲]で示し, 統計学的有意水準は 5%とした. 上記の解析には, IBM SPSS Statistics ver.25 (IBM 社製)を使用した.

結果

1. 対象者背景

全対象者の事前評価の結果を表1に示す.

表1 対象者背景

	全体(n=10)
年齢, 歳	22.0[21.3-22.0]
身長, cm	171.5[167.4-174.7]
体重, kg	64.1[57.7-68.2]
%肺活量, %	94[89-99]
%1秒量, %	99[89-104]
1秒率, %	93[86-97]
最大吸気圧, cmH <sub>2</sub> O	107.0[94.7-124.1]
最大呼気圧, cmH <sub>2</sub> O	123.3[107.7-131.2]

中央値[四分位範囲]

2. 非支持型上肢運動負荷試験の実施状況

2条件での非支持型上肢運動負荷試験において, 有害事象の発生はなく, 全対象者が問題なく試験を完遂した.

3. メントールの有無での比較

図4に対象者10名のメントールの有無による運動前後の呼吸困難の結果を示す. メントールによって呼吸困難が低下した者は10名中7名, 変化なし1名, 悪化2名であった.

さらに, メントールの有無で呼吸困難の運動前後の変化量を比較した結果, メントールなしとメントールありの中央値はそれぞれ3.5と2.5であり, 両群間で有意差は認められなかった(図5).

加えて, 呼吸不快はメントールなしの中央値が2.2, メントールありで1.4と有意に低値を示していた(図6).

一方, 上肢疲労感, 呼吸努力, 空気飢餓感, 不安, 恐怖, SpO<sub>2</sub>, PR, RR, V<sub>T</sub>, V<sub>E</sub>において有意差は認めなかった(表2).

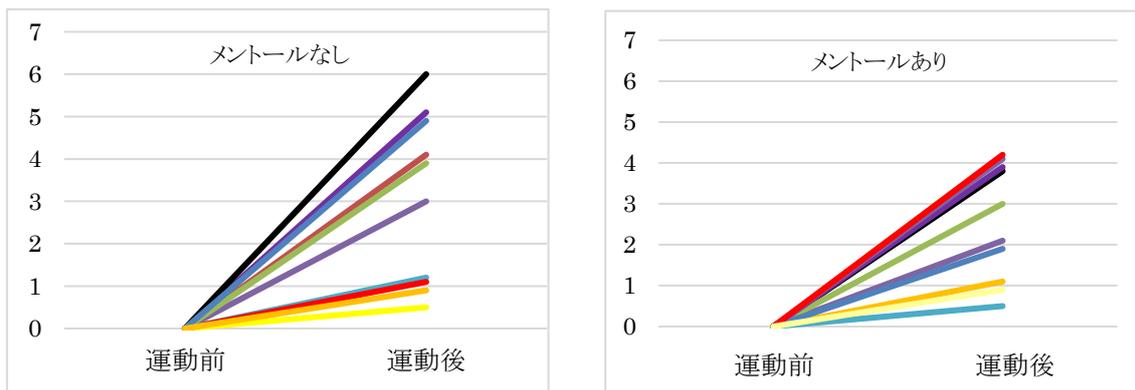


図 4 対象者 10 名の呼吸困難の推移

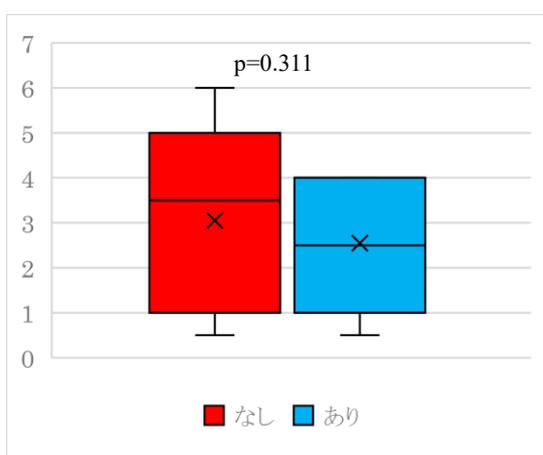


図 5 呼吸困難変化量

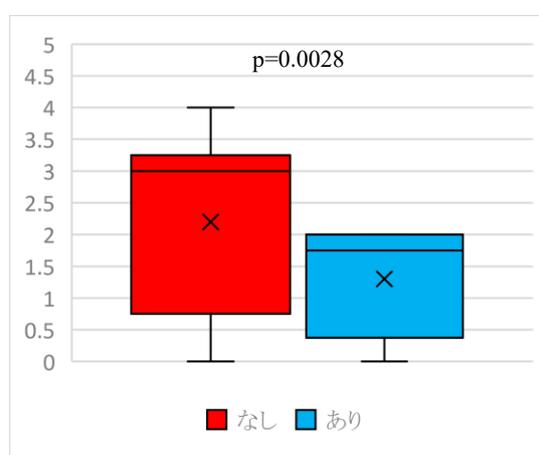


図 6 呼吸不快変化量

表 2 各測定項目の変化量の比較

	メントールなし	メントールあり	p 値
上肢疲労感	7 [5.25-7.75]	6 [5.25-7]	0.165
呼吸努力	3 [1-4]	3 [1.25-3]	0.248
空気飢餓感	3 [1-3.75]	2.5 [0.875-3.75]	0.201
不安	0 [0-1.625]	0 [0-0.875]	0.083
恐怖	0 [0-0.375]	0 [0-0]	0.180
SpO <sub>2</sub> , %	0 [-0.75-0]	0 [-2-0]	0.143
PR, 回/分	24 [12.5-27.5]	20.5 [18.5-22.5]	0.610
RR, 回/分	4.9 [2.2-6.125]	2.7 [-1.77-4.55]	0.203
V <sub>T</sub> , ml	476.5 [395.75-579.75]	393.5 [375-488.75]	0.203
V <sub>E</sub> , L/min	11.45 [9.225-13.025]	9.6 [7.4-10.85]	0.283

中央値[四分位範囲]

PR: pulse rate, RR: Respiratory rate, V<sub>T</sub>: Tidal volume, V<sub>E</sub>: expiratory minute volume

## 考察

本研究は、非支持型上肢運動負荷試験におけるメントールの吸入の有無が呼吸困難、SpO<sub>2</sub>、PR、換気諸量に与える影響について検討した。

その結果、メントールを使用することで呼吸不快は有意に軽減した。しかし呼吸困難の有意な軽減は得られず、先行研究とは異なる結果となった。その理由として、先行研究ではナチュラルメントールを使用しているが、本研究ではメントールが3%配合された指定医薬部外品を用いたことによる臭気濃度の違いが一因であると考えた。アロマ精油の臭気濃度と快・不快の評価を行った先行研究では、臭気は強すぎてもよくないが、低濃度より臭気濃度が高いほど快側に傾くと報告されている<sup>8)</sup>。また、嗅覚には個人差があるため、メントールの臭気の強さが影響したと考えられる。しかし、呼吸の情動的側面である呼吸不快はメントールによって低値を示していたことに加え、対象者10名中7名は呼吸困難の改善を示した。先行研究では、メントールによって吸入空気温度の感知に重要な役割を果たす一過性受容体メラスチン(TRPM8)の活性化を引き起こし、冷感を感じることで吸気フローの認知が増大し、大脳領域の中樞神経系の変化を引き起こすと推察している。加えて、吸気フローの知覚が増大している反面、換気諸量や呼吸パターンに変化がなかったことから、呼吸ドライブとのミスマッチが予測や報酬反応に関連する島皮質の神経活動に影響を与えたことも加担し、呼吸が楽という錯覚を引き起こすと推察されている<sup>9-11)</sup>。このことから、本研究においてもメントールが同様のメカニズムで作用し、呼吸不快や呼吸困難の軽減を認めた対象者が存在したと考えられる。

一方、メントールによって呼吸困難が増強した対象者が2名存在した。先行研究では、不快な香りはストレス反応を引き起こし、呼吸困難を生じると報告されている<sup>12)</sup>。今回、対象者にメントールの香りの好みについて聴取することができていないが、香りの好みに影響していた可能性も否定できない。そのため、呼吸困難軽減目的でメントールを使用する際には、香りの好みを確認する必要があると思われる。

本研究の限界として、サンプルサイズが少ない

こと、男性のみを対象としたこと、運動の負荷量が2.5kgと対象者全員で同一であったこと、測定項目として「呼吸のしやすさ」となる項目を用いなかったこと、臭気濃度の確認が出来ていないことなどが考えられる。

本研究の臨床への示唆として、メントール吸入によって、呼吸不快も有意に低く、10名中7名は呼吸困難が軽減したことから、メントールは呼吸の情動的側面ならびに感覚的側面である呼吸困難の軽減に寄与する可能性があり、慢性呼吸器疾患患者の非支持型上肢挙上運動時の難治性の呼吸困難に対するアプローチの一助になると考えた。しかし、なかには、呼吸困難の改善が得られない対象者も存在することから、メントールを使用する際には、香りの好みや快不快を確認する必要があると思われる。そして、実際の慢性呼吸器疾患患者の上肢挙上動作時でさらなる検討が必要であると考えられる。

## まとめ

本研究は若年健常者を対象に非支持型上肢運動負荷試験におけるメントール吸入の有無が呼吸困難、SpO<sub>2</sub>、PR、換気諸量に与える影響について検討した。その結果、メントール吸入による呼吸困難に有意差は認められなかったものの、対象者10名中7名は呼吸困難が軽減した。また、呼吸不快は有意に低下した。以上のことから、メントールの吸入は慢性呼吸器疾患患者の上肢挙上を伴うADL動作時の呼吸困難に対するアプローチの一助になる可能性が示唆された。

## 謝辞

本研究を進めるにあたり、研究の実施にご協力いただいた被験者の皆様、ご指導を賜りました内部障害理学療法研究学研究室の方々ならびに関係各位に厚く御礼申し上げます。

## 参考文献

- 1) 田中貴子: 日常生活活動とセルフマネジメント, 内部障害理学療法学第2版. 高橋哲也, 神津 玲, 野村卓生(編), 医学書院, 東京, 2020, pp.229-230.
- 2) Gimeno-SE, Frei A, et al.: Determinants and outcomes of physical activity in patients with COPD: a systematic review. *Thorax*. 2014; 69: 731-739.
- 3) Celli BR, Rassulo J, et al.: Dyssynchronous breathing during arm but not leg exercise in patients with chronic airflow obstruction. *N Engl J Med*. 1986; 314: 1485-1490.
- 4) 田平一行: 呼吸理学療法, 内部障害理学療法学第2版. 高橋哲也, 神津 玲, 野村卓生(編), 医学書院, 東京, 2020, pp.207-211.
- 5) Kanezaki M, Ebihara S.: Effect of the cooling sensation induced by olfactory stimulation by L-menthol on dyspnea. *Eur Respir J*. 2017; 49: 1-4.
- 6) Kanezaki M, Terada K, et al.: Effect of olfactory stimulation by L-menthol on laboratory-induced dyspnea in COPD. *CHEST*. 2020; 157: 1455-1465.
- 7) 藍原章子, 解良武士, 他: 低強度負荷における非支持型上肢運動と支持上型肢運動の換気反応の比較. *理学療法-臨床・研究・教育*. 2015; 22: 30-34.
- 8) 竹村明久: 濃度をパラメータとしたアロマ精油のかおり評価特性 (その2) 閾値測定と回帰モデルに基づく心理評価傾向の把握. *空気調和・衛生工学会大会学術講演論文集*. 2016; 7: pp.93-96.
- 9) Naito K, Komori M, et al.: The effect of L-menthol stimulation of the major palatine nerve on subjective and objective nasal patency. *Auris Nasus Larynx*. 1997; 24: 159-162.
- 10) Fisher JT.: TRPM8 and dyspnea: from the frigid and fascinating past to the cool future?. *Curr Opin Pharmacol*. 2011; 11: 218-223.
- 11) Kanezaki M, Terada K, et al.: L-menthol - a new treatment for breathlessness?. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2021; 15: 233-238.
- 12) Hirasawa Y, Shirasu M, et al.: Subjective unpleasantness of malodors induces a stress response. *Psychoneuroendocrinology*. 2019; 106: 206-215.

(指導教員 田中貴子)