

## (2) COPDに関する調査研究

### ① COPD患者の自己管理と重症化予防

#### COPD身体活動性関与因子の詳細分析と目標値設定に基づく自己管理法の構築

研究代表者：南方 良章（国立病院機構和歌山病院）

#### 【第12期環境保健調査研究の概要・目的】

安定期慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 患者の身体活動性維持・充進のための日常の自己管理として、患者個々の状態に応じた活動目標値設定のための予測式を作成し、日々のフィードバックと目標到達を認識しうるプログラムを構築する。まずは、歩数に関する関連因子を後方視的に抽出し、重回帰式を用いて歩数予測式を作成する。計算された標準値に基づき、患者個々の目標値設定を可能とする。また、この標準値および目標値自動計算のための無料アプリを作成し、個人のスマートフォンで使用可能とする。次に、身体活動性4指標（① $\geq 3.0$  METsの時間、② $\geq 2.0$  METsの時間、③活動レベル(METs $\cdot$ hr)、④総歩数)と多数の関連因子を前方視的に検討し、より精度の高い予測式を作成し、同様に標準値および目標値の自動計算無料アプリを作成し、自己管理プログラムを構築する。

また、COPD患者の身体活動性4指標と、呼吸機能、運動耐容能、呼吸困難感、精神的因子、併存症、生活環境などとの関連を調査することで各指標の特徴を抽出するとともに、関連因子の中から医療介入に反応しうる因子を抽出することで治療ターゲットの明確化を目指す。

さらに、マイオカインとして、老化抑制作用を持つ Growth differentiation factor 11 (GDF11) と筋収縮因子であるアイリシン、骨格筋の中でも脊柱筋力、患者報告アウトカム尺度 (patient reported outcome measures: PROMs) などと身体活動性との関係を明らかにし、身体活動性低下の病態を詳細に検討する。

#### 1 研究従事者 (○印は研究代表者)

- 南方 良章（国立病院機構和歌山病院）
- 杉浦 久敏（東北大学大学院医学系研究科内科病態学講座呼吸器内科学分野）
- 田中 里江（東北大学大学院医学系研究科内科病態学講座呼吸器内科学分野）
- 浅井 一久（大阪市立大学大学院医学研究科呼吸器内科学）
- 田島 文博（和歌山県立医科大学リハビリテーション医学講座）
- 中西 正典（和歌山県立医科大学内科学第三講座）
- 松永 和人（山口大学大学院医学系研究科呼吸器・感染症内科学講座）
- 平野 綱彦（山口大学大学院医学系研究科呼吸器・感染症内科学講座）
- 佐々木誠吾（国立病院機構和歌山病院）

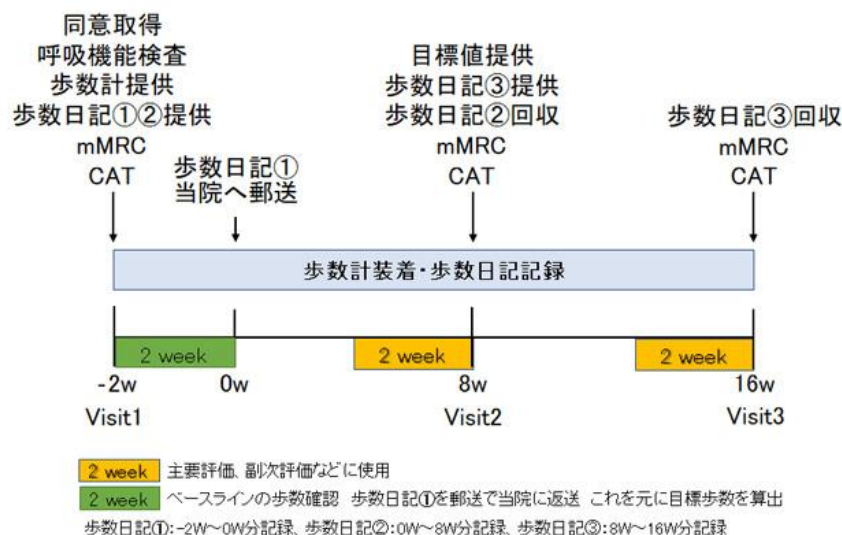
#### 2 令和2年度の研究目的

- (1) 初年度に作成した COPD 患者の歩数予測式を用い、患者個々の歩数目標値設定方法を作成する。
- (2) 歩数目標値の提供による COPD 患者の歩数増加効果を検討する（パイロット試験）。
- (3) 歩数標準値・目標値自動計算アプリを作成する。
- (4) 老化抑制因子 (GDF11) の経年変化と身体活動性の経年変化の関連を検討する。

- (5) 脊柱起立筋群の筋疲労特性と身体活動性の関係を検討する。
- (6) 患者の主観に基づく患者報告アウトカム尺度（PROMs）との関連を調査する。

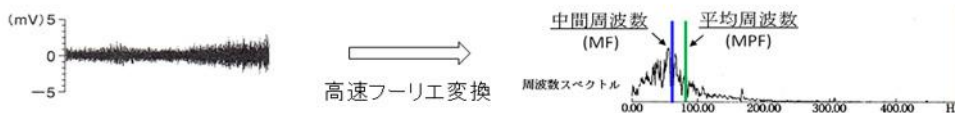
### 3 令和2年度の研究対象及び方法

- (1) 歩数目標値設定方法の開発を行う。初年度集積した COPD 患者データを用い、予測式を用いた患者個々の歩数標準値を算出し、歩数標準値に対する実測値の割合（実測値／標準値）の分布ならびに実測値との関係を検討し、歩数の増加を促す対象患者層を抽出する。そのうえで、実測値／標準値の値をもとに実行可能と思われる目標値の設定方法を考案する。
- (2) 目標値の提供による歩数増加効果を検討する目的で、少数例でのパイロット試験を行う。現状の歩数をもとに個々の目標値を算出し、歩数記録のみを行った場合と目標値を提供したうえで歩数記録を行った場合との差を比較した。評価項目は、目標値に対する実測値の割合（実測値／目標値）、ならびに目標値達成率とする。患者には歩数計を提供し、歩数日記を提供し、毎日歩数を記録するよう指示する。歩数は2週間のデータから、雨天の日、特別な活動を行った日を除外し、有効日のデータの平均値を用いる。

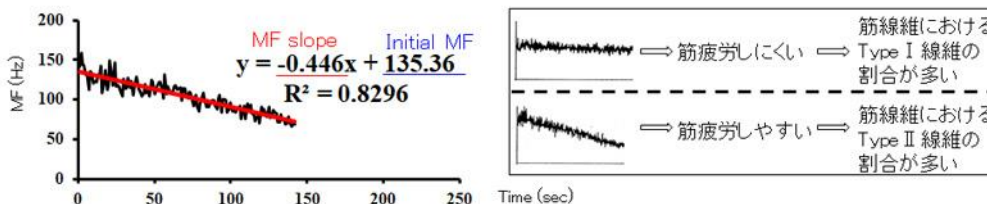


- (3) 歩数標準値と目標値が自動計算できる Web アプリを作成する。アプリは、PC、タブレット、スマートフォンなどから患者あるいは医療従事者がインターネットを介して自由にアクセスできるように構築し、ID とパスワードを公開する。
- (4) 老化抑制因子の GDF11 と身体活動性の関連を前方視的に検討する。登録時、1 年後に、3 軸加速度計による身体活動性、呼吸機能、血漿中の GDF11 レベル、炎症性マーカーとして IL-6、高感度 CRP、脂質過酸化のマーカーとしてマロンジアルデヒド（MDA）を測定し、身体活動性の経年変化と他因子の変化量との関連を検討する。
- (5) 脊柱起立筋群の筋疲労特性と身体活動性の関係を検討する。安定期 COPD 患者に対し、①脊柱起立筋群（脊柱起立筋、多裂筋）表面筋電図信号の中間周波数(MF)減衰率、②上下肢屈曲/伸展筋力、③3 軸加速度計を用いた身体活動量を測定し、身体活動性と脊柱筋力との関連性を調査する。MF 減衰率は Trunk holding test により測定する。

筋疲労評価を行う有用な方法として表面筋電図パワースペクトル解析がある



1秒毎に算出したMFから回帰直線を求め、MF slope と Initial MF を求める



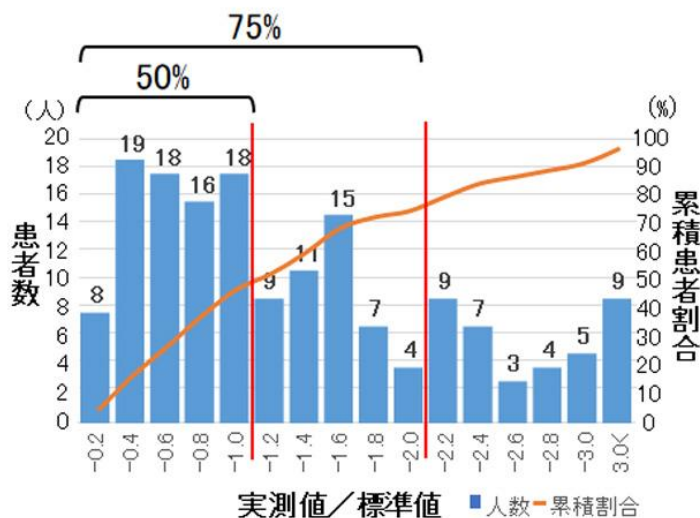
Trunk holding test と組み合わせた脊柱筋疲労評価は信頼性のある測定方法である

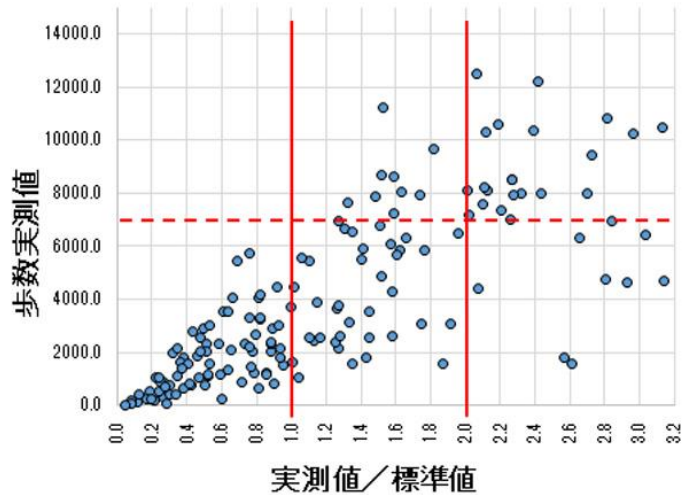


- (6) COPD における PROMs と身体活動性の関連を調査する。COPD 患者と健常者を対象に、基本チェックリスト、BREQ-2、日常活動における息切れ問診票の 3 種類の PROMs と、3 軸加速度計による身体活動性を測定し、COPD 患者での特徴と、身体活動性と PROMs との関連について検討行う。

#### 4 令和 2 年度の研究成果

- (1) 初年度集積した 121 例の COPD 患者のデータをもとに、歩数目標値設定方法を検討した。対象患者の歩数実測値の分布をみると、既に十分な歩数が確保できている患者も一定割合で存在する。初年度に作成した COPD の歩数予測式を用い患者個々の歩数標準値を算出し標準値に対する実測値の割合（実測値／標準値）を見ると、1.0 以下で 50%、2.0 以下で 75% を占める。標準値の 2 倍以上歩いている患者は、十分歩数を確保できていると考えられ、また、65 歳以上の国民に対する厚生労働省の推奨歩数が男性で 7000 歩であることより、歩数実測値が 7000 歩以上の患者は十分歩数を確保できていると考えられる。したがってこれらの患者は現状の歩数を維持することを目標とした。





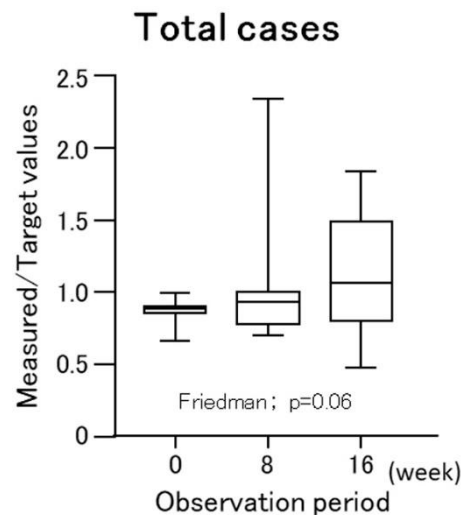
実測値／標準値が $<2.0$ かつ歩数実測値が7000未満の患者に対し、個々の目標値設定方法を考案した。まず、実測値／標準値を0.2範囲で区切り、実測値が含まれる範囲の一つ上位の範囲の最低値を目標値と設定することとした。例えば、実測値が標準値 $\times 0.4$ 以上0.6未満の場合、目標値は標準値 $\times 0.6$ と設定した。なお、実測値が7000未満だが目標値が7000以上になる場合は、目標値は7000とし、実測値が7000以上あるいは標準値 $\times 2.0$ 以上の場合は、実測値を目標値とした。

実測値と標準値の関係				目標値	
$\times 2.0 \leq$		$<$	$\Rightarrow$	実測値	
$\times 1.8 \leq$		$<$	$\times 2.0 \Rightarrow$		$\times 2.0$
$\times 1.6 \leq$		$<$	$\times 1.8 \Rightarrow$		$\times 1.8$
$\vdots$			$\vdots$		$\vdots$
標準値	$\times 0.6 \leq$	実測値 $<$ 標準値	$\times 0.8 \Rightarrow$	標準値	$\times 0.8$
	$\times 0.4 \leq$	$<$	$\times 0.6 \Rightarrow$		$\times 0.6$
	$\times 0.2 \leq$	$<$	$\times 0.4 \Rightarrow$		$\times 0.4$
			$\times 0.2 \Rightarrow$		$\times 0.2$

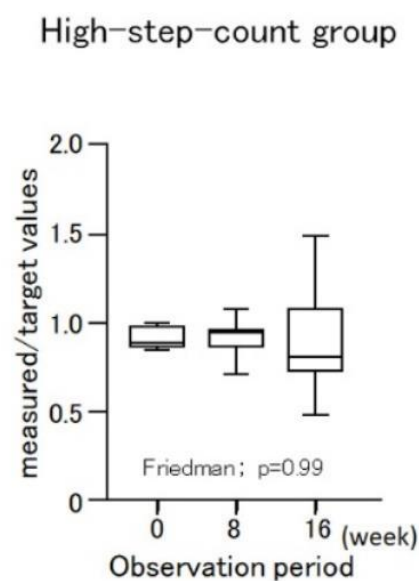
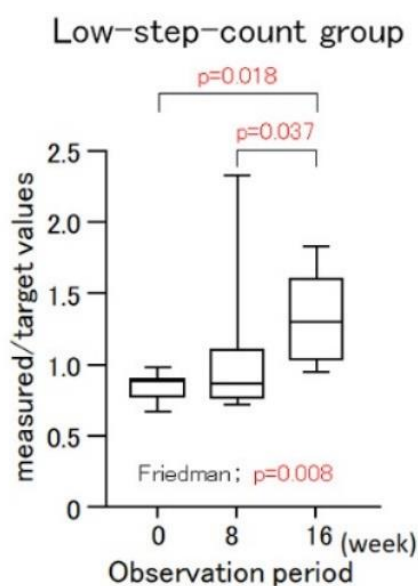
※ ただし、実測値が7000未満で目標値が7000を超える場合は、7000を目標値とする。  
また実測値が7000以上の場合は、実測値を目標とする

(2) 歩数目標値提供の有効性を検討した。安定期 COPD 患者 19 例の同意を得、16 名が解析対象となった。年齢 76.2 歳、男性 13 例、FEV1 %pred 56.3%であった。実測値／目標値は、全例では有意な変化は得られなかったが ( $p=0.06$ )、日頃の歩数実測値が中央値より少ない (Low-step-count) 群と中央値より多い (High-step-count) 群に分けて検討すると、Low-step-count 群では有意な経時的上昇が確認され ( $p=0.008$ )、16W (目標値提供+歩数記録効果) では 8W (歩数記録効果) に対しても有意な上昇が確認された ( $p=0.037$ )。さらに、目標値到達率は、全症例 ( $p=0.034$ ) ならびに Low-step-count 群 ( $p=0.039$ ) で、16W では 8W に比べて有意な上昇が確認された。

Age (years)	72.6 ± 7.2
Gender (M/F), n	13/3
Smoking history	
Pack-years	1362.7 ± 785.4
Non/ex/curr	1/14/1
Stage I/II/III/IV, n	2/8/5/1
mMRC scale (0/1/2/3/4)	7/4/3/2/0
CAT	9.0 ± 5.4
Pulmonary function	
IC (L)	1.98 ± 0.52
FVC (L)	2.81 ± 0.69
FEV1 (L)	1.48 ± 0.45
FEV1%pred (%)	56.3 ± 17
FEV1/FVC (%)	53.4 ± 11.2



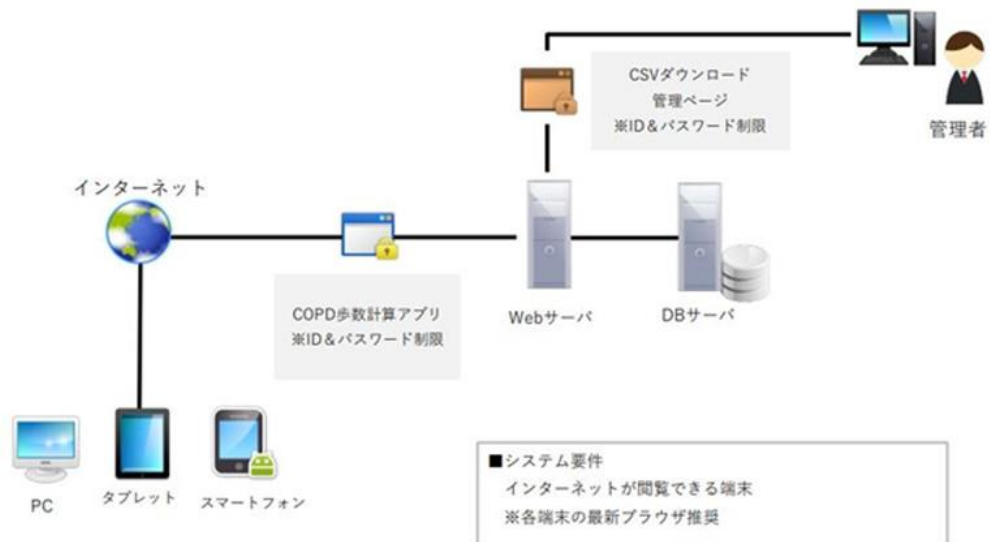
	Low-step-count	High-step-count	p-value
Age (years)	72.3 ± 6.2	73.0 ± 8.5	0.486
Gender (M/F), n	5/3	8/0	0.055
Smoking history			
Pack-year	76.6 ± 49.8	60.8 ± 28.7	0.612
non/ex/curr	1/7/0	0/7/1	0.368
Stage I / II / III / IV, n	2/4/1/1	0/4/4/0	0.187
mMRC scale (0/1/2/3/4)	0.9 ± 1.4	1.1 ± 0.8	0.400
CAT	9.4 ± 6.4	8.6 ± 4.9	0.740
Pulmonary function			
IC (L)	1.9 ± 0.5	2.1 ± 0.6	0.555
FVC (L)	2.52 ± 0.67	3.09 ± 0.63	0.041
FEV1 (L)	1.36 ± 0.42	1.60 ± 0.48	0.382
FEV1%pred (%)	58.2 ± 19.9	54.4 ± 14.6	0.879
FEV1/FVC (%)	55.4 ± 12.6	51.4 ± 10.1	0.442



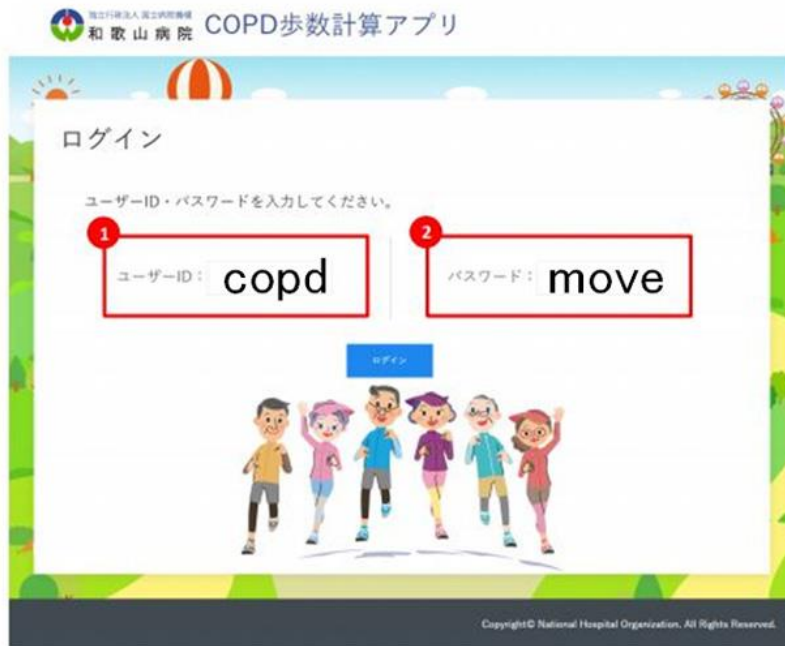
## Achievement rate between with and without providing target values

	8w	16w	p
Total			
Number of patients (Y/N)	5/11	11/5	<b>0.034</b>
Achievement rate (%)	45.5	68.8	-
Low-step-count			
Number of patients (Y/N)	3/5	7/1	<b>0.039</b>
Achievement rate (%)	37.5	87.5	-
High-step-count			
Number of patient (Y/N)	2/6	4/4	0.302
Achievement rate (%)	25.0	50.0	-

(3) 患者あるいは医療従事者が、インターネットを介して自由にアクセスできる歩数標準値・目標値自動計算アプリを構築した。



利用者は、ID、パスワードを入力することで様々な端末からアクセス可能で、性別、身長、生年月日、居住地（都道府県）、IC、FVC、FEV1、歩数実測値（2週間の平均値）、歩数計測開始日を入力し、計算ボタンを押すことで、歩数標準値、歩数目標値、肺年齢が表示されるシステムとなっている。URLは <https://copd-move.jp/> からまたは、国立病院機構和歌山病院のホームページ上のアイコンからアクセス可能としている。なお、ID、パスワードは公開する予定である。また、入力情報はWebサーバーに個人が特定できない状態で蓄積され、管理者による集計を可能としている。



研究目的以外に使用することはありません。

**1 研究目的使用の承諾**

**2 性別**

● 男 ○ 女

**3 身長**

cm

**4 生年月日**

1950 年 01 月 01 日

**5 居住地(都道府県)**

和歌山県

**6 mMRC呼吸困難スケール**

0 ○ 激しい運動をした時だけ息が切れる。

1 ○ 普通の道を早足で歩く、あるいは緩やかな上り坂を歩くときに息切れがある。

2 ○ 息切れがあるので、同年代の人より普通の道を歩くのが遅い、あるいは普通の道を自分のペースで歩いている時、息切れのため立ち止まることがある。

3 ○ 普通の道を約100m、あるいは数分歩くと息切れのために立ち止まる。

4 ○ 息切れがひどく家から出られない、あるいは衣服の着替えをする時にも息切れがある。

**7 最大吸気量(IC)**

l

**8 努力肺活量(FVC)**

l

**9 一秒量(FEV1)**

l

**10 歩数計測開始日**

2020 年 01 月 01 日

**11 歩数実測値** 押入して

歩

**12 計算** OK

全て入力完了したら「計算」ボタンを押してください



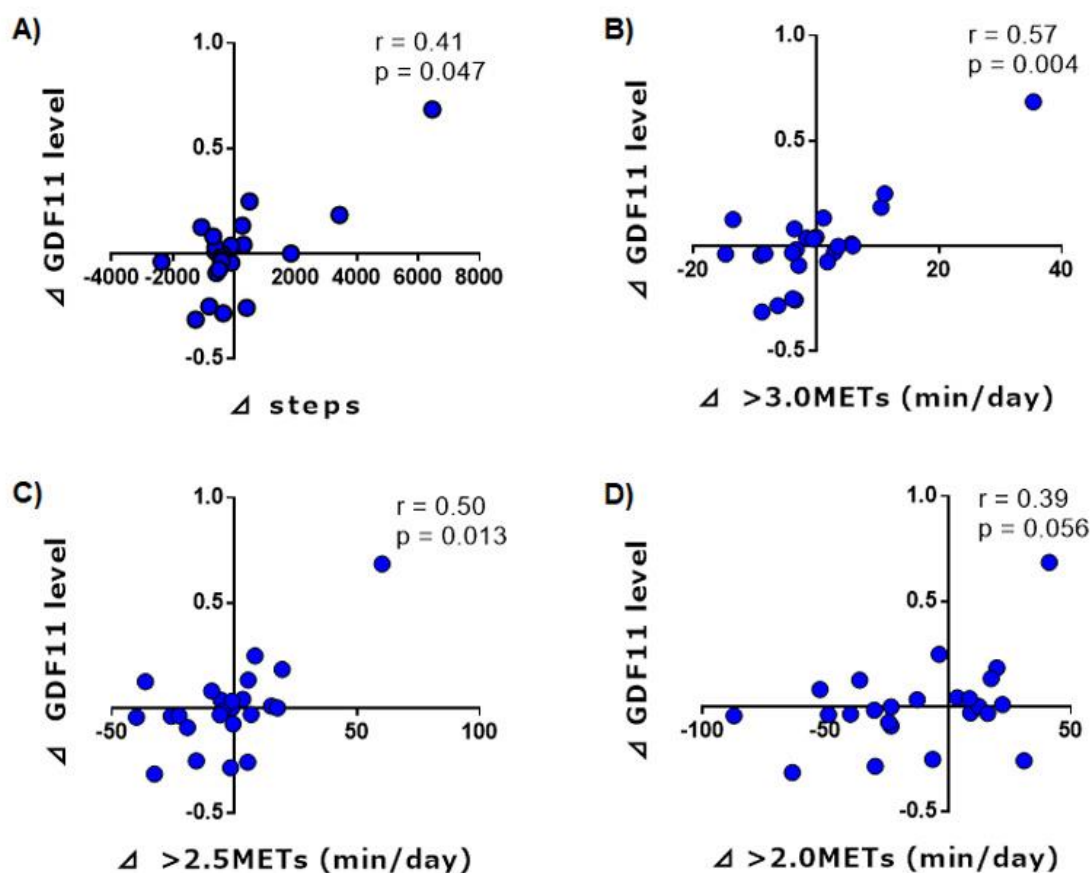


(4) GDF11 と身体活動性の関連を検討した。外来通院中の安定期 COPD 患者 24 名を対象に検討を行った。血漿中 GDF11 レベルの変化は、1 日平均歩数の変化 ( $p=0.047$ )、3.0METs 以上活動時間の変化 ( $p=0.004$ )、2.5METs 以上活動時間の変化 ( $p=0.013$ ) との間に有意な正の相関関係を認めしたが、2.0METs 以上活動時間の変化との間に有意な相関関係は認めなかった ( $p=0.056$ )。血漿中 GDF11 level の変化は、より強度の強い活動の変化と関与する傾向があることが示唆された。1 日平均歩数の変化と呼吸機能の変化、炎症性マーカーの変化との間には有意な相関関係は認めなかった。

## Characteristics of the study subjects

Subjects, n	24
Age, years	72.2 ± 6.7
Male/Female	23/1
Smoking, pack-year	57.0 ± 20.8
BMI, kg/m <sup>2</sup>	21.8 ± 3.1
mMRC dyspnea score	1.4 ± 1.2
FVC % predicted	88.8 ± 18.8
FEV1 % predicted	54.4 ± 19.5
FEV1/FVC, %	48.9 ± 14.7
IC, L	2.1 ± 0.5
DLCO' % predicted	54.6 ± 30.5
Steps per day	2,846 (2,191 – 4,809)
GOLD (I/II/III/IV)	2/11/8/3
LAMA, n	22
LABA, n	18
ICS, n	4

Data are presented as mean ± SD or median (IQR).



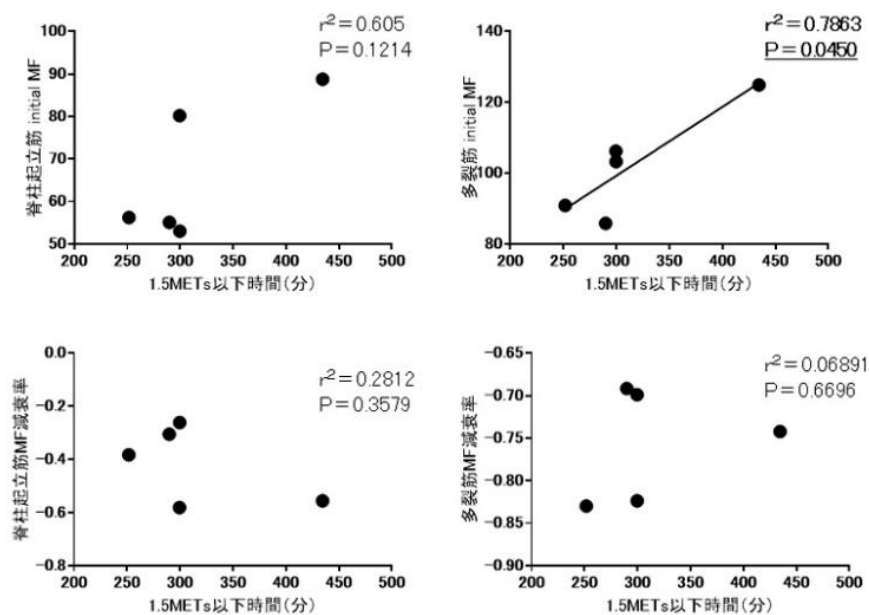
1日平均歩数の変化に関係する因子について重回帰分析を用いて検討を行った結果、血漿中GDF11レベルの変化が、年齢や息切れスコア、呼吸機能変化などの交絡因子の影響を除いても有意に関係することが明らかとなった。

variables	Change in number of steps	
	$\beta$	p value
age	0.26	0.259
BMI	-0.22	0.221
nMRC dyspnea score	-0.17	0.371
$\Delta$ FEV1	0.26	0.209
$\Delta$ IC	0.24	0.258
$\Delta$ GDF11	0.93	<0.001
$\Delta$ IL-6	-0.20	0.298

$\beta$  = standardized regression coefficient.  
Data were analyzed by multivariate linear regression.  
 $R^2 = 0.71$  (adjusted  $R^2 = 0.56$ ).

- (5) 脊柱起立筋群の筋疲労特性と身体活動性の関係を検討した。今年度5名のCOPD患者を登録した。男性4名、女性1名、病期はI期が3名、II期とIII期がそれぞれ1名であった。身体活動量の指標としては、平均歩数、2METs以上の時間、3METs以上の時間、1.5METs以下の時間を用いた。脊柱起立筋、多裂筋それぞれのInitial MF、MF減衰率は、歩数、2METs以上の時間、3METs以上の時間との間で、いずれも有意な相関関係は認めなかった。脊柱起立筋と多裂筋のMF減衰率、脊柱起立筋のInitial MFは、1.5METs以下の時間で有意な相関はみられなかったが、多裂筋Initial MFは1.5METs以下の時間との間で正の相関が認められた。また、肘屈曲筋力ならびに膝屈曲筋力と歩数の間で負の相関が認められた。現時点では症例数も少なく、結論的な結果はまだ得られていない。

### 脊柱筋と≤1.5METsの時間との関係



- (6) PROMs と身体活動性の関連を検討した。40歳以上の外来のCOPD37名と健常者16名を対象とした。COPDは健常者と比較して、広範な強度の活動時間が有意に低下し、COPDは37人中10名(27%)が非活動(METs・hr/day=EX < 1.5)であった。COPDのPROMsに関する特徴として、健常者のものと比較して、基本チェックリストにて生活機能レベルの低下(5.0 vs 2.8点)、日常活動(朝、屋外、外出、夜)における有意な息切れ感が増加していることが明らかとなった。しかしBREQ-2にて運動に対するモチベーションには有意な差を認めなかった。

基本チェックリスト(厚生労働省作成)			
No.	質問項目	回答	得点
1	バスや電車で1人で外出していますか	0. はい 1. いいえ	
2	日用品の	はい 1. いいえ	
3	預貯金の	はい 1. いいえ	
4	友人の	はい 1. いいえ	
5	家族や友人の相談にのっていますか	はい 1. いいえ	
No. 1~5の合計			
6	階段を手すりや杖をつかわずに昇っていますか	0. はい 1. いいえ	
7	椅子に座	はい 1. いいえ	
8	15分間	はい 1. いいえ	
9	この1年	はい 0. いいえ	
10	転倒に対する不安は大きいですか	1. はい 0. いいえ	
No. 6~10の合計			3点以上
11	6ヶ月間で2~3kg以上の体重減少はありましたか	1. はい 0. いいえ	
12	身長( . . . cm) 体重( . . . kg) (*BMI 18.5未満なら該当)	1. はい 0. いいえ	
No. 11~12の合計			2点以上
13	半年前比	はい 0. いいえ	
14	お茶や	はい 0. いいえ	
15	口の渇きが気になりますか	1. はい 0. いいえ	
No. 13~15の合計			2点以上
16	週に1回以上は外出していますか	0. はい 1. いいえ	
17	昨年と		
18	周りの		
19	自分で		
20	今日が		
No. 16~20の合計			閉じこもり 認知症
No. 1~20までの合計			10点以上
21	(ここ2週間)毎日の生活に充実感がない	1. はい 0. いいえ	
22	(ここ2	いたことが楽しめなくなった	1. はい 0. いいえ
23	(ここ2	が今ではおっくうに感じられる	1. はい 0. いいえ
24	(ここ2	思えない	1. はい 0. いいえ
25	(ここ2	感じがする	1. はい 0. いいえ
No. 21~25の合計			うつ

### 基本チェックリスト(生活脆弱性)

	HS (n=16)	COPD (n=34)	P value
暮らしぶりその1	0.5±0.7	1.3±1.5	0.107
運動器関係(2点以下正常)	0.9±0.8	1.4±1.2	0.117
栄養関係(1点以下正常)	0.3±0.4	0.2±0.5	0.590
口腔機能関係(1点以下正常)	0.6±0.8	1.1±1.1	0.073
社会的な機能(0点以下正常)	0.1±0.3	0.4±0.7	0.952
認知機能(0点以下正常)	0.4±0.5	0.6±0.8	0.461
上記6項目の総合 (9点以下正常)	2.8±1.6	5.0±3.1	0.007
うつ	0.9±1.1	1.8±1.8	0.079

上記6項目の総合: Health: ≤3; prefrail: 4 ≤ to ≤ 7; Frail: ≥ 8

	息切れがするので行っていない	加減して(ゆっくり休み休み)行っている		加減せず普段どおりに行っている		もともと行わないので、息切れを感じるかわからない
		しかし、息切れを感じている	加減するおかげで息切れを感じない	しかし、息切れを感じ、休まないといけないときもある	無理しなければ息切れを感じない	
記入例			○			
室内動作	整理整頓・掃除					
外出	子どもや孫と遊ぶとき	1	2	3	4	5
夜	シャワー・入浴中					

← 日常生活活動が制限されている →

## 日常活動における息切れ

	HS	COPD	P value
日常活動における息切れの程度			
朝	5.9±0.3	5.3±1.1	<b>0.038</b>
食事	5.9±0.3	5.5±1.0	0.131
室内	5.8±0.3	5.0±1.3	0.119
屋外	5.9±0.2	4.8±1.3	<b>0.001</b>
外出	5.5±0.4	4.6±1.2	<b>0.010</b>
夜	5.8±0.3	5.1±1.1	<b>0.025</b>

更に、生活機能脆弱性や日常活動における息切れ感は、年齢や性別で補正しても、身体活動性障害と関連しており、各々非活動を検出する能力に優れていることが明らかになった。

## PROMsと身体活動性 (EX) の関係

variables		Simple regression analysis ( $\rho$ )	p value	Stepwise1 F value	p value	Stepwise2 F value	p value
基本チェックリスト (1-20)		<b>-0.401</b>	<b>0.004</b>	<b>5.736</b>	<b>0.021</b>	<b>5.540</b>	<b>0.023</b>
日常活動における息切れの程度	朝	<b>0.391</b>	<b>0.007</b>	<b>4.449</b>	<b>0.041</b>	<b>4.254</b>	<b>0.045</b>
	食事	<b>0.546</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>6.565</b>	<b>0.014</b>	<b>7.348</b>	<b>0.010</b>
	室内	<b>0.379</b>	<b>0.011</b>	<b>6.663</b>	<b>0.014</b>	<b>6.708</b>	<b>0.013</b>
	屋外	<b>0.587</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>8.579</b>	<b>0.005</b>	<b>7.699</b>	<b>0.008</b>
	外出	<b>0.388</b>	<b>0.006</b>	<b>4.550</b>	<b>0.038</b>	<b>4.357</b>	<b>0.043</b>
	夜	<b>0.365</b>	<b>0.012</b>	<b>5.030</b>	<b>0.030</b>	<b>4.895</b>	<b>0.032</b>

Simple regression analysis: Spearman's rank correlation coefficient  
stepwise 1 : adjusted by age; stepwise 2 : adjusted by age and sex

対象: COPD+健常者

## PROMsによる非活動 (EX<1.5) 検出力

variables		AUC	cut off	sensitivity	specificity
基本チェックリスト(1-20)		<b>0.75</b>	<b>4.0</b>	<b>0.89</b>	<b>0.59</b>
日常活動における息切れの程度	朝	0.69	5.0	0.60	0.74
	食事	<b>0.73</b>	<b>5.5</b>	<b>0.60</b>	<b>0.82</b>
	室内	0.59	<b>3.0</b>	0.33	<b>0.97</b>
	屋外	<b>0.74</b>	<b>5.7</b>	<b>1.00</b>	<b>0.51</b>
	外出	0.66	5.5	0.90	0.39
	夜	0.65	5.3	0.60	0.68

## 5 考察

### 【令和元年度】

初年度には、後方視的検討ではあるものの、日常診療で得られやすい指標を用い、歩数予測式を作成できたことは大きな収穫であった。この予測式を有効活用するためには、予測式に基づき算出される COPD 患者の歩数標準値を用い、実測歩数に対しどの程度の歩数を目標値として患者にフィードバックするかが極めて重要となる。

歩数は身体活動性の一部の指標に過ぎず、活動強度の因子は含まれていない。強度を含む指標としては、従来主として用いられていた身体活動レベルや中等度以上の活動時間に加え、近年では 1.5 METs 以下の活動時間（Sedentary 時間）が重要視されている。Sedentary 時間の評価には、特に非装着時間の除外が重要となるため、今後、身体活動性の各指標の関連因子を評価していく上で、今回作成した非装着時間抽出プログラムは、今後のデータ分析には極めて助けになると考えられる。

マイオカインのひとつである GDF11 の 1 年後の変化率は、歩数の変化率、2.5 METs 以上の活動時間の変化率と正の相関関係を示したが、3.0 METs 以上の活動時間の変化率とは相関を示さなかった。現時点ではまだ症例数が少なく、今後症例集積を進めることで詳細な結論を提示できると考えている。マイオカインのひとつであるアイリシンは、COPD の身体活動性と有意な相関があり、今回の *in vivo* の検討で、身体活動自身が COPD の進行を抑制し、しかもその機序としてアイリシン並びに Nrf2 の関与が示唆された。また、患者の主観に基づく PROMs は、閉塞性肺疾患患者において、身体活動性障害との関連が明らかとなり、身体活動性障害の効率的かつ有効な治療標的となりうることが示唆された。

### 【令和2年度】

初年度に作成した歩数予測式から算出された標準値と、実測値の分布を検討し、患者個々の目標値の設定方法を開発した。さらに、目標値の妥当性と提供の有効性を検討するために、少数例のパイロット試験を実施した。その結果、患者個々の目標値提供と毎日の歩数記録は、目標値非提供に比べ歩数は増加する傾向にあり、特に歩数の少ない患者では有意な増加が確認された。また、目標値達成率の有意な上昇も確認された。大部分の患者では、無理なく目標値に到達できており、ある程度妥当な目標値であると考えられた。比較的歩数の多い患者に対する設定法の改善や、比較試験での評価は今後必要ではあるものの、一つの目安としての有用性が示唆された。

次に、自由にアクセス可能で、歩数標準値・目標値が自動計算できる Web アプリを作成できたことは大きな収穫であった。URL: <https://copd-move.jp/> にアクセスし、公開する ID「copd」とパスワード「move」を用い、基本情報と呼吸機能検査値、2 週間の歩数の平均値を入力することで、標準値・目標値が自動計算される。医療者ならびに患者における活用が期待される。

老化抑制作用を有するマイオカインである GDF11 の経年変化は、歩数、 $\geq 3$  METs の時間、 $\geq 2.5$  METs の時間の変化と正の相関が認められた。しかも、重回帰分析にて、歩数の経年変化は GDF11 の経年変化のみが関与因子であり、COPD 患者の身体活動性低下には血漿中 GDF11 が関連することが示唆された。脊柱起立筋群との関係は、まだ症例数が少なく更なる症例集積が必要である。生活脆弱性や日常活動における息切れに関する PROMs は、COPD では身体活動性障害と関連し、身体活動性障害の診断指標および治療標的となりうることが示唆された。

## 6 次年度に向けた課題

身体活動性の指標により、関与する因子が異なる可能性があり、次年度は指標毎の差について検討する。さらに、国立病院機構 EBM 研究（2020 年 2 月登録終了）において、身体活動性 4 指標（歩数、 $\geq 3$ METs の時間、 $\geq 2$ METs の時間、METs $\cdot$ hr）に対し、呼吸機能・運動耐容能・精神状態・併存症などを含む多項目からなる精密予測式を作成する。その結果を用いて、今年度と同様に標準値や目標値を自動算出できるフリーアクセスの Web アプリを作成する。また、歩数に関し、目標値に対して現在の歩数がどの程度に位置しているかを % 表示し、経時的な集計も可能とし、患者が自由に使用できる歩数個人管理アプリを作成する。これにより目標値への達成状況を自己フィードバックできるとともに、患者間で比較することも可能となり、患者の歩数増加に対するモチベーション向上に役立つと考える。さらに、近年注目されている sedentary 行動（ $\leq 1.5$ METs の行動で臥位や座位に相当する行動）を分析する目的で、COPD 患者における活動強度と活動種類の関係を比較検討する。

身体活動性に対する関与因子に関しては、GDF11、PROMs についてはデータのブラッシュアップをおこない論文化を目指す。脊柱起立筋群およびアイリシンの関与については、次年度さらに症例を集積し、更に検討を進める。

## 7 期待される成果及び活用の方向性

COPD における身体活動性は、死亡の最大の予測因子であり、重症化予防・予後改善のためには、身体活動性を向上させることが極めて重要である。身体活動性向上には、薬物治療やリハビリテーション等に加え、行動変容など本人自身に能動的自己管理が極めて重要と考えられる。特に、カウンセリングは重要な手段の一つとされ、その重要な因子として、目標設定、フィードバック、目標達成経験、モチベーション向上などが挙げられている。

これまで、COPD 患者に対する身体活動性の目標値は存在しなかったが、今回、COPD 患者の歩数予測式（簡易予測式）を作成し、式から算出される歩数標準値と現在の歩数実測値から目標値を算出する方法を作成できた。少数例のパイロット研究ではあるものの目標値の有用性も確認でき、この目標値を使用することの妥当性を示すことができた。この目標値は、COPD 患者個々の病態を反映した値であり、決して達成困難ではない値であるといえる。さらに、標準値と目標値を医療関係者や患者自身が自由に使える Web アプリを作成したことで、容易にアクセスでき、身体活動性の向上に向けてのツールとして活用しうるものと期待される。

目標値設定は可能となりモチベーションの向上にも役立つと思われるが、フィードバックと目標達成経験に関しては、さらなる検討の余地がある。自己フィードバックを可能とするためには、目標値に対し現在どの程度に位置しているかがひと目で分かるツールが有用と考えられる。具体的には、個人のスマートフォン等で計測される 1 日の歩数を利用し、その日の歩数を入力することで目標値の何%に位置しているかが計算でき、しかも経時的に管理できるアプリがあればフィードバックおよび目標達成経験に役立ち、またモチベーションの向上にもつながると考える。そこで、最終年度では、目標値の自動計算アプリに連動させて、個人で自己データを管理できる無料アプリの構築を予定する。これらにより、カウンセリング効果を高められ、能動的自己管理が進み、身体活動性向上につながる可能性が考えられ、重症化予防ひいては予後の改善につながることを期待される。

歩数は、患者にとって最も親しみやすい身体活動性の指標ではあるが、活動強度や時間因子が含まれておらず、例えば同じ歩数でも、速足の場合と遅歩の場合とでは強度別活動時間や身体活動レベルには大きな差が生じる。したがって、他の身体活動性の因子もあわせて検討していく必要がある。そこで、併存症や精神状態のマーカーなど多項目と身体活動性を調査した同時進行中の前向き研究の結果を二次利用し、身体活動性の4指標とそれに関連する因子の差を検討するとともに、各指標の予測式（精密予測式）を作成し、これらの自動計算できるアプリを作成する。こちらの式の方が精度は高く、より正確に身体活動性の程度を抽出できるが、測定項目が多いため、実臨床へのフィードバックという意味では使用しづらい要素も含まれる。一方、これまでに作成した歩数簡易予測式は、多少精度は低下する可能性はあるものの、呼吸機能検査値と年齢、呼吸困難感のみで算出可能なため、実用性は高いと考えられる。歩数の精密予測式が完成した場合に、簡易予測式との妥当性の検証をおこなう必要があると考える。

分担研究者を中心におこなってきた結果から、COPD患者における身体活動性は、アイリシンやGDG11等のマイオカインが関与していることが解明されつつある。また、PROMsはCOPD患者の身体活動性低下のひとつのバイオマーカーとして利用しうる可能性も確認できた。脊柱起立筋群の筋力との関係は次年度の結果を待つことになるものの、これらCOPDの身体活動性に関連する因子の分析結果は、身体活動性向上に向けた新たな介入ターゲットの開拓につながるものと考えられる。

以上より、本研究の結果、COPD患者の予後に最も重要な身体活動性向上に向けた自己管理の質が向上し、重症化予防や予後改善につながることを期待される。

#### 【学会発表・論文】

1. **Minakata Y, Sasaki S:** Data Reproducibility and Effectiveness of Bronchodilators for Improving Physical Activity in COPD Patients. *J Clin Med* 9: 3497, 2020
2. Ichinose M, **Minakata Y**, Motegi T, Takahashi T, Seki M, Sugaya S, Hayashi N, Kuwahira I: A non-interventional, cross-sectional study to evaluate factors relating to daily step counts and physical activity in Japanese patients with chronic obstructive pulmonary disease: STEP COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 15 3385-3396, 2020
3. Koarai A, **Sugiura H**, Yamada M, Ichikawa T, Fujino N, Kawayama T, Ichinose M: Treatment with LABA versus LAMA for stable COPD: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med.* 20: 111, 2020:
4. Miyamoto A, **Asai K**, Kadotani H, Maruyama N, Kubo H, Okamoto A, Sato K, Yamada K, Ijiri N, Watanabe T, Kawaguchi T: Ninjin'yoeito ameliorates skeletal muscle complications in COPD model mice by upregulating peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  coactivator-1 $\alpha$  expression. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 15: 3063-3077, 2020
5. **Hirano T**, Doi K, **Matsunaga K**, Takahashi S, Donishi T, Suga K, Oishi K, Yasuda K, Mimura Y, Harada M, Suizu S, Murakawa K, Chikumoto A, Ohteru Y, Matsuda K, Uehara S, Hamada K, Ohata S, Murata Y, Yamaji Y, Asami-Noyama M, Edakuni N, Kakugawa T: A novel role of growth differentiation factor (GDF)-15 in overlap with sedentary



- lifestyle and cognitive risk in COPD. J Clin Med, 9(9): E2737, 2020
6. **Matsunaga K**, Harada M, Suizu J, Oishi K, Noyama M, **Hirano T**: Comorbid conditions in chronic obstructive pulmonary disease: Potential therapeutic targets for unmet needs. J Clin Med 9(10): E3078, 2020
  7. Oishi K, **Matsunaga K**, Harada M, Suizu J, Murakawa K, Chikumoto A, Ohteru Y, Matsuda K, Uehara S, Hamada K, Ohata S, Murata Y, Yamaji Y, Asami-Noyama M, Edakuni N, Kakugawa T, **Hirano T**: A new dyspnea evaluation system focusing on patients' perceptions of dyspnea and their living disabilities: the linkage between COPD and frailty. J Clin Med 9(11): E3580, 2020
  8. Oishi K, **Matsunaga K**, Shirai T, Hirai K, Gon Y: Role of type2 inflammatory biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease. J Clin Med 9(8): 2670, 2020
  9. 川邊和美、川邊哲也、**南方良章**: 慢性閉塞性肺疾患患者の身体活動性. 日病総診誌 2020: 16(3): 179-183
  10. **南方良章**: COPD 身体活動性の評価と介入効果. アレルギーの臨床 2020; 40(5), 76-79 (414-417)
  11. **南方良章**: COPD の診断とその管理 -身体活動性にどう向き合うか-. 大阪保険医雑誌 2020: 650(10): 67-75
  12. **南方良章**: COPD 患者の身体活動性向上のための多角的戦略. アレルギーの臨床 2021; 41(4): 40-44 (320-324)
  13. **Hirano T**, Donishi T, Takahashi S, et al.: Significance of brain network on physical activity among obstructive lung disease. European Respiratory Society international congress 2020, virtual, 2020.08.24
  14. **Hirano T**, Doi K, Murakawa K, et al.: Exploring factors related to physical inactivity in asthma and COPD overlap (ACO). European Respiratory Society international congress 2020, virtual, 2020.08.24
  15. **Hirano T**, Takahashi S, Donishi T, et al.: Significance of Growth Differentiation Factor 15 (GDF15) in Relationship Between Physical Inactivity and Cognitive Impairment in COPD. American Thoracic Society International Conference 2020, virtual, 2020.05.15
  16. **南方良章**: 身体活動性向上と Sedentary からの脱却. 第 60 回日本呼吸器学会学術集会 (ランチオンセミナー), Web, 2020.09.21
  17. **平野綱彦**, 高橋隼, 堂西倫弘, 他: COPD の身体活非活動と認知機能障害の連関における脳白質微細構造障害の意義. 第 60 回日本呼吸器学会学術講演会, WEB 開催, 2020.09
  18. **中西正典**, **南方良章**, **田中里江**, 他: COPD 患者における歩数予測式の作成. 第 30 回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会, 京都, 2021.03.19
  19. **佐々木誠吾**, **南方良章**: COPD 患者における歩数目標値設定とその効果. 第 30 回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会, 京都, 2021.03.19