

分野：(2) COPDに関する調査研究

研究課題名：① COPD患者の自己管理と重症化予防

調査研究名：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。算出された目標値を患者に提供することによる身体活動性向上効果について評価する。

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·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する。また、COPD身体活動性の関連因子分析結果に基づき、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、患者自身が身体活動の目標値と現状を把握できる自己管理アプリを作成する。

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 研究目的

以下の12項目を目的として研究をおこなう

(1)COPD簡易歩数予測式作成（後方視的検討）

(2)歩数目標値設定法の開発

(3)目標値提供の歩数増加効果の検討

- (4)身体活動性 4 指標に対する多項目予測式（前方視的検討）作成と有用な介入方法の検討
- (5)加速度計非装着データ除去プログラムの作成
- (6)歩数標準値・目標値自動計算アプリ作成
- (7)身体活動性 4 指標の自動計算アプリ作成
- (8)歩数目標値達成度自己管理用アプリ作成
- (9)老化抑制因子と身体活動性に関する研究
- (10)筋肉収縮因子と身体活動性に関する研究
- (11)骨格筋力と身体活動性に関する研究
- (12)患者主観と身体活動性の関連

### 3 研究対象及び方法

- (1) 3 軸加速度計で計測した歩数とスパイロメトリーのデータを有する COPD 患者 162 名のデータを後方視的に収集し、歩数に関連する因子の抽出と関連因子を用いた COPD 患者の歩数予測式作成を行なう。
- (2) 後方視的収集データを基に、各患者の歩数実測値が算出された歩数標準値に対する分布ならびに歩数実測値の分布に基づき、現状の歩数が十分ではない患者を抽出し、達成不可能ではない目標値の設定方法を開発する。
- (3) 安定期 COPD 患者 30 名に対し、基礎の歩数計測後、8 週間歩数記録を行い、その後 8 週間歩数目標値提供を行い、0, 8, 16 週の歩数の変化を比較する。
- (4) 国立病院機構 EBM 研究（研究代表者：南方良章、2020 年 2 月登録終了）において、患者背景因子、呼吸機能検査、運動耐容能、栄養状態、筋力、心理状態、種々の併存症の指標等に関する 28 項目を独立因子とし、身体活動性 4 指標（歩数、 $\geq 3$ METs の時間、 $\geq 2$ METs の時間、 $\geq 3$ METs の総活動量）を従属因子として重回帰分析を行い、多項目からなる精密予測式を作成する。このデータを用い、身体活動性の関連因子に対する介入効果の可能性を検討し、有用と思われる身体活動性介入方法を検討する。
- (5) ほとんどの加速度計では、1.0 METs（安静座位の活動強度）未満の強度は 0 METs と判定されるため、安静臥位やリクライニング状態などは 0 METs となり、加速度計非装着との鑑別が困難である。そこで、加速度計から計測された生データから、非装着時間の条件を規定しアルゴリズムを作成し、非装着時間の除去を可能とするプログラムを作成する。
- (6) 日常診療で得られやすい指標を用いて後方視的に作成した（簡易）歩数標準値、歩数目標値を自動計算できインターネットを介して自由に使用できる無料アプリを作成する。
- (7) 多数の指標を用いて前方視的に作成した（精密）身体活動性標準値と目標値を自動計算できインターネットを介して自由に使用できる無料アプリを作成する。
- (8) 患者自身が日々の自己の歩数が目標値に対しどの程度に位置しているかを認識でき、トレンドグラフの作成も可能な無料の自己管理アプリを作成する。PC やスマートフォンを用いて簡易に使用できる体制を構築する。
- (9) 安定期 COPD 患者 82 名に対し、老化抑制因子 Growth differentiation factor 11 (GDF11) との関連を前方視的に検討するために、3 軸加速度計を用いた身体活動性、呼吸機能検査、血漿中の液性因子を評価し、追跡調査可能症例に対し 1-2 年後の再検査と 2 年間の増悪頻度

を検討する。

- (10) 身体活動による COPD 進展抑制効果と、その機序としての筋肉収縮因子であるアイリシンと nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) の関与についてマウスモデルで検証する。また、COPD 患者におけるアイリシンと身体活動性、筋肉量、呼吸筋力、皮膚 AGE (Advanced Glycation End-products) 等との関連について検討する。
- (11) 安定期 COPD 患者 7 名に対し、身体活動量と Trunk holding test にて測定した脊柱筋の筋疲労特性の関連性を検討する。また、安定期 COPD 患者 7 名と健常高齢者 28 名を比較することで、COPD 脊柱筋の筋疲労特性を検討する。
- (12) 身体活動性と患者の主観に基づく患者報告アウトカム尺度 (patient reported outcome measures: PROMs) との関連性を検討するために、閉塞性呼吸器疾患患者 40 名の特徴ならびに COPD 患者 47 名と健常者 17 名の比較による COPD の特徴の検討を行なう。

#### 4 研究成果 (総括)

- (1) 実測歩数の関連因子を重回帰分析で検討すると、年齢、mMRC 呼吸困難スケールが有意な関連因子として抽出された。実測歩数の分布を正規分布変換した後 Stepwise 法を用いると、関連因子として IC と mMRC スケールが抽出されたため、年齢、mMRC、IC を用いた重回帰式を作成し、Box-Cox 逆変換することで歩数予測式を作成した。

$$\text{標準歩数} = (-0.079 \times [\text{年齢}] - 1.595 \times [\text{mMRC}] + 2.078 \times [\text{IC}] + 18.149)^3$$

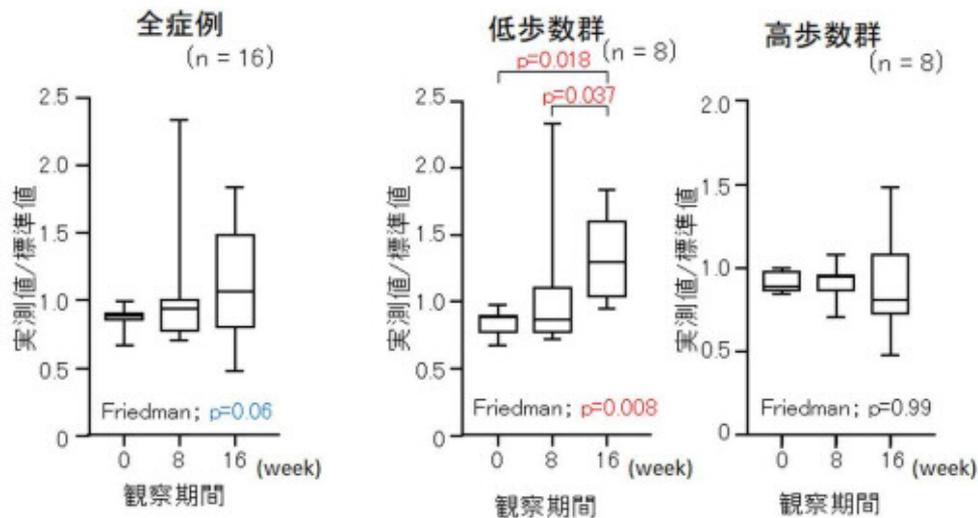
- (2) 集積したデータ分析から、実測値/標準値が 2.0 かつ歩数実測値が 7000 未満の患者を歩数増加必要患者と規定した。そのうえで、実測値/標準値を 10 等分 (0.2 倍毎の区分) し、実測値が含まれる範囲の一つ上位の区分の最低値を目標値と設定することとした。また、実測値が 7000 未満だが目標値が 7000 以上になる場合は、目標値は 7000 とし、実測値が 7000 以上あるいは標準値 x2.0 以上の場合は、実測値を目標値とした。

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

- (3) 安定期 COPD 患者 16 名が解析対象となった。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)、歩数実測値が中央値より少ない群 (低歩数群) では歩数の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)

ならびに低歩数群(p=0.039)で、有意な上昇が確認された。その後12例の追加登録を行った  
が、測定日が雨期やCOVID-19の蔓延に重なり、症例蓄積に至らなかった。



### 目標値提供有無別の目標達成率

	8W	16W	P値
<b>全体</b>			
達成/未達成 (n)	5/11	11/5	<b>0.034</b>
達成率 (%)	31.3	68.8	-
<b>低歩数群</b>			
達成/未達成 (n)	3/5	7/1	<b>0.039</b>
達成率 (%)	37.5	87.5	-
<b>高歩数群</b>			
達成/未達成 (n)	2/6	4/4	0.302
達成率 (%)	25.0	50.0	-

(4)COPD患者227名が解析対象となった。単回帰分析にて8項目が全ての指標と、8項目がいずれかの指標と相関があり、重回帰分析では6分間歩行距離、mMRC呼吸困難スコア、HADS不安スコアの3項目が全ての指標と、FEV1 %pred、年齢、BNPの3項目がいずれかの指標と相関がみられた。

#### 従属因子(4項目)

- ・ ≥ 2.0 METsの活動時間
- ・ ≥ 3.0 METsの活動時間
- ・ ≥ 3.0 METsの総活動量 (METs x hr)
- ・ 歩数

#### 独立因子(28項目)

- ・ 年齢
- ・ 性別
- ・ 身長
- ・ 体重
- ・ BMI
- 喫煙歴
- ・ 非/既/現
- ・ pack·year
- 呼吸機能検査
- ・ IC
- ・ FVC %pred
- ・ FEV1/FVC
- ・ FEV1 %pred
- 6分間歩行試験
- ・ 歩行距離
- ・ 最低SpO2
- 栄養状態
- ・ 上腕周囲径
- ・ 上腕三頭筋皮下脂肪厚
- ・ 握力
- ・ 空腹時血糖
- ・ HbA1c
- ・ 赤血球数
- ・ Hb
- ・ BNP
- ・ Alb
- ・ HADS不安スコア
- ・ HADSうつスコア
- ・ mMRC
- ・ COPD治療薬の有無
- ・ リハビリの有無
- ・ 依存症の有無

## 単回帰分析

	≥2METs		≥3METs		総活動量		歩数	
	r	p	r	p	r	p	r	p
年齢(歳)	-0.131	0.049	-0.194	0.003	-0.197	0.003	-0.208	0.002
性別[男/女]	-0.157	0.018	-0.073	0.275	-0.064	0.336	-0.002	0.976
身長(cm)	-0.149	0.025	-0.039	0.561	-0.031	0.639	0.086	0.195
体重(kg)	0.010	0.876	0.094	0.160	0.094	0.156	0.056	0.403
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	0.102	0.126	0.134	0.044	0.131	0.049	0.029	0.668
喫煙歴[非/既/現]	0.002	0.980	0.022	0.739	0.029	0.662	-0.039	0.559
喫煙歴(Pack-Year)	-0.085	0.208	-0.006	0.927	-0.004	0.956	0.069	0.308
IC(L)	0.122	0.066	0.210	0.002	0.212	0.001	0.195	0.003
FVC % pred (%)	0.193	0.219	0.248	<0.001	0.245	<0.001	0.247	<0.001
FEV1/FVC (%)	0.303	<0.001	0.311	<0.001	0.306	<0.001	0.236	<0.001
FEV1 % pred (%)	0.335	<0.001	0.370	<0.001	0.365	<0.001	0.315	<0.001
6分間歩行距離(m)	0.278	<0.001	0.411	<0.001	0.407	<0.001	0.393	<0.001
最低 SpO <sub>2</sub> (%)	0.154	0.021	0.196	0.003	0.198	0.003	0.176	0.008
上腕周囲径(cm)	0.134	0.044	0.155	0.019	0.157	0.018	0.104	0.117
上腕三頭筋皮下脂肪厚(cm)	-0.017	0.796	-0.058	0.381	-0.057	0.390	-0.130	0.051
握力(kgf)	0.116	0.081	0.136	0.041	0.128	0.054	0.150	0.024
空腹時血糖(mg/dL)	-0.037	0.575	0.058	0.385	0.076	0.253	0.004	0.958
HbA1c (%)	-0.042	0.531	0.016	0.806	0.037	0.579	-0.014	0.839
赤血球数(x10 <sup>4</sup> /μL)	-0.048	0.474	-0.059	0.377	-0.054	0.420	-0.059	0.379
Hb (g/dL)	-0.097	0.146	-0.063	0.343	-0.060	0.371	-0.051	0.443
BNP (pg/mL)	-0.065	0.330	-0.148	0.026	-0.152	0.022	-0.049	0.467
Alb (g/dL)	0.117	0.078	0.122	0.066	0.124	0.062	0.112	0.094
HADS 不安スコア	0.163	0.014	0.142	0.033	0.148	0.026	0.156	0.019
HADS うつスコア	-0.039	0.563	-0.042	0.533	-0.039	0.557	-0.017	0.796
mMRC 呼吸困難スコア	-0.314	<0.001	-0.392	<0.001	-0.377	<0.001	-0.323	<0.001
COPD 治療[有/無]	-0.164	0.014	-0.212	0.001	-0.205	0.002	-0.216	0.001
呼吸リハビリ[有/無]	-0.125	0.060	-0.091	0.173	-0.096	0.150	0.031	0.647
依存症[有/無]	-0.002	0.980	0.022	0.739	0.029	0.662	-0.003	0.967

## 重回帰分析

	≥2METs		≥3METs		総活動量		歩数	
	β	p	β	p	β	p	β	p
6分間歩行距離	0.187	0.010	0.241	0.001	0.250	0.001	0.299	<0.001
mMRC	-0.210	0.005	-0.239	0.001	-0.211	0.005	-0.153	0.043
HADS不安	0.148	0.019	0.119	0.047	0.142	0.020	0.156	0.012
FEV1 %pred	0.171	0.028	0.766	0.047	-	-	-	-
年齢	-	-	-0.190	0.008	-	-	-	-
BNP	-	-	-	-	-0.142	0.018	-	-

関連因子に対する介入方法として、気管支拡張薬、呼吸リハビリ、心理的ケア、心機能管理が身体活動性向上に特に有用な可能性が示唆された。

関与因子	改善しうる介入
○ 年齢	無
性別	無
身長	無
FEV1/FVC	気管支拡張薬
○ FEV1 % pred	気管支拡張薬
COPD 治療薬有無	気管支拡張薬
IC	気管支拡張薬
FVC % pred	気管支拡張薬
○ 6分間歩行距離	気管支拡張薬・呼吸リハビリ
最低 SpO <sub>2</sub>	気管支拡張薬・呼吸リハビリ
○ mMRC 呼吸困難スコア	気管支拡張薬・呼吸リハビリ
握力	気管支拡張薬・呼吸リハビリ
BMI	栄養管理
上腕周囲径	栄養管理
○ HADS 不安スコア	心理的ケア
○ BNP	心機能管理

(赤字: 4指標に関連、青字: 一部の指標に関連、○: 重回帰分析での関連因子)

さらに、身体活動性の4指標を正規分布変換した後に Stepwise 法を用いて関連因子を抽出し4指標の予測式を作成した。

≥2METsの身体活動時間

$$= (0.0010 \times [6MWD] - 0.174 \times [mMRC] + 0.055 \times [HADS不安] + 0.0083 \times [FEV1 \%pred] + 4.973)^3$$

≥3METsの身体活動時間

$$= (0.0017 \times [6MWD] - 0.210 \times [mMRC] + 0.037 \times [HADS不安] + 0.0090 \times [FEV1 \%pred] - 0.015 \times [年齢] + 3.764)^3$$

≥3METsの総活動量

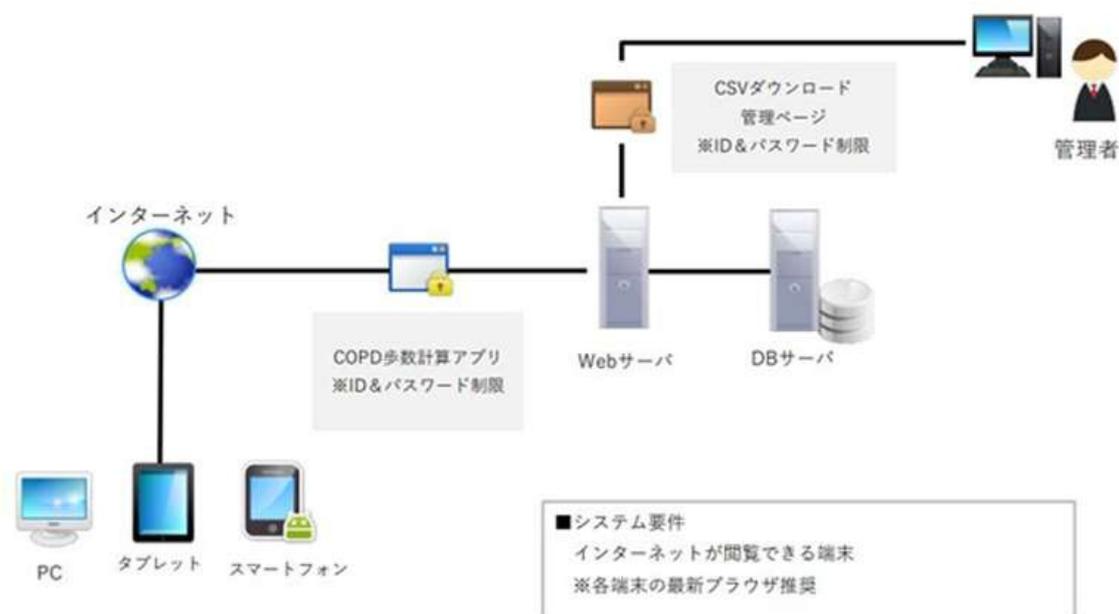
$$= (0.00067 \times [6MWD] - 0.078 \times [mMRC] + 0.016 \times [HADS不安] + 0.0033 \times [FEV1 \%pred] - 0.00067 \times [BNP] + 1.0013)^3$$

総歩数

$$= (0.010 \times [6MWD] - 0.666 \times [mMRC] + 0.155 \times [HADS不安] + 0.029 \times [FEV1 \%pred] + 9.843)^3$$

[ 6MWD (m); mMRC (score); HADS不安 (score); FEV1 %pred (%); 年齢 (years); BNP (pg/mL) ]

- (5)健常者における精度の高い非装着時間検出方法に基づき、90分連続して記録が0METsである場合を非装着と判定し、しかも2分間以内の短時間の活動記録がみられるが前後30分間が常に0METsである場合はアーチファクトと判定させる方法で、装着時間を自動計算するプログラムを外部委託し作成した。
- (6)患者および医療従事者が、インターネットを介して無料で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。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。



- (7)多項目の因子を用いて作成した身体活動性4指標の標準値に基づき、それぞれの目標値を自動計算できる目標値設定アプリ（精密版）を作成した。必須入力項目は基本情報、mMRC、HADS不安、呼吸機能検査値、6分間歩行距離、算出したい指標の実測値と測定日とし、≥3METsの総活動量を算出したい場合はBNPを入力する。

COVID患者さんにとって身体活動を向上させることは極めて重要です。  
このプログラムは身体活動性向上の目的で作成しました。詳しい手順は操作手順書をご覧ください。

[※医療者\(PDF\)のダウンロードはこちら\(1.73MB\)](#)

**目標値設定アプリ  
(詳細版)**  
医療関係者の方はこちら  
[お試し版はこちらから](#)

**目標値設定アプリ  
(簡易版)**  
医療関係者の方はこちら  
[お試し版はこちらから](#)

**自己検算アプリ**  
個人で管理する方はこちら

※医療機関から配布された「ユーザーID」・「パスワード」が必要になります。

### ログイン | 目標値設定アプリ(詳細版)

ユーザーID・パスワードを入力してください。

ユーザーID:

パスワード:

ログイン

初回画面へ戻る

### データ入力 | 目標値設定アプリ(詳細版)

この計算式への入力情報は、個人を特定できない状態で学術研究目的の集計に用いますが、研究目的以外に使用することはできません。

以上の内容に同意者が同意される場合のみ、「承諾」ボタンを押してください。

承諾する  承諾しない

性別の  男性  女性

身長分の  165 cm

165 cm

生年月日の  1950(昭和25年) 年 06 月 24 日

1950(昭和25年) 年 06 月 24 日

居住地域(都道府県)の  和歌山県

和歌山県

### nMRC呼吸困難スケール① (1つを選択)

- 0. 激しい運動をした時だけ息が切れる。
- 1. 平坦な道を早足で歩く、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、同年代の人より平坦な道を歩くのが遅い、あるいは平坦な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. 平坦な道を約10分、あるいは徒歩分多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。

### HAOSスケール② (1つを選択)

1. 緊張を感じますか?
- [1] ほとんどいつもそう感じる
  - [2] たいていそう感じる
  - [3] 時々そう感じる
  - [4] 全くそう感じない
2. まるで何かひどいことが今にも起こりそうな恐ろしい感じがしますか?
- [1] はっきりあって、程度ものどい
  - [2] あるが程度はひどくない
  - [3] わずかがあるが、気にならない
  - [4] 全くない

### 3. よくよした考えが心に浮かびますか?

- [1] ほとんどいつも
- [2] たいてい
- [3] 時があるが、しばしばではない
- [4] ほんの時々

### 4. のんびり歩かずに、そしてくつろぐことができますか?

- [1] できる
- [2] たいていできる
- [3] できるがしばしばではない
- [4] 全くできない

### 5. 胃が気持ち悪くなるような一種おそろしい感じがしますか?

- [1] 全くない
- [2] 時々感じる
- [3] かなりしばしば感じる
- [4] 大変しばしば感じる

### 6. まるで寝起きがまわっていかないわけにならないほど落ち込みがないですか?

- [1] 非常にそう
- [2] かなりそう
- [3] 余りそうではない
- [4] 全くそうではない

### 7. 急に不安に襲われますか?

- [1] 大変しばしばにそう
- [2] かなりしばしばにそう
- [3] しばしばではない
- [4] 全くそうでない

最大収縮血圧(SBP)

入力して下さい mmHg

努力時収縮血圧(PVC)

入力して下さい mmHg

一歩量(1歩)

入力して下さい m

6分間歩行距離(SMWD)

入力して下さい m

### 3METs以上の経済活動を実施している場合のみ

BNP

入力して下さい pg/mL

歩数計使用開始日

2021 年 月 日

歩数計使用開始日の平均値を入力して下さい

入力して下さい 歩

計算

### 計算結果 | 目標値設定アプリ(詳細版)

タブボタンを選択することで、各自目標値を表示できます。

歩数  3METs以上の時間  3METs以上の歩数  3METs以上の時間

あなたの歩数目標値は  
**「4000」** 歩です。

歩数  3METs以上の時間  3METs以上の歩数  3METs以上の時間

あなたの3METs以上の時間目標値は  
**「10」** 分です。

歩数  3METs以上の時間  3METs以上の歩数  3METs以上の時間

目標値算出に必要なデータが  
入力されていないため  
表示できません。

「BNP」値を入力する必要があります。

ご自分のデータを集積したい場合は、  
「ユーザーID」・「パスワード」を発行してください。

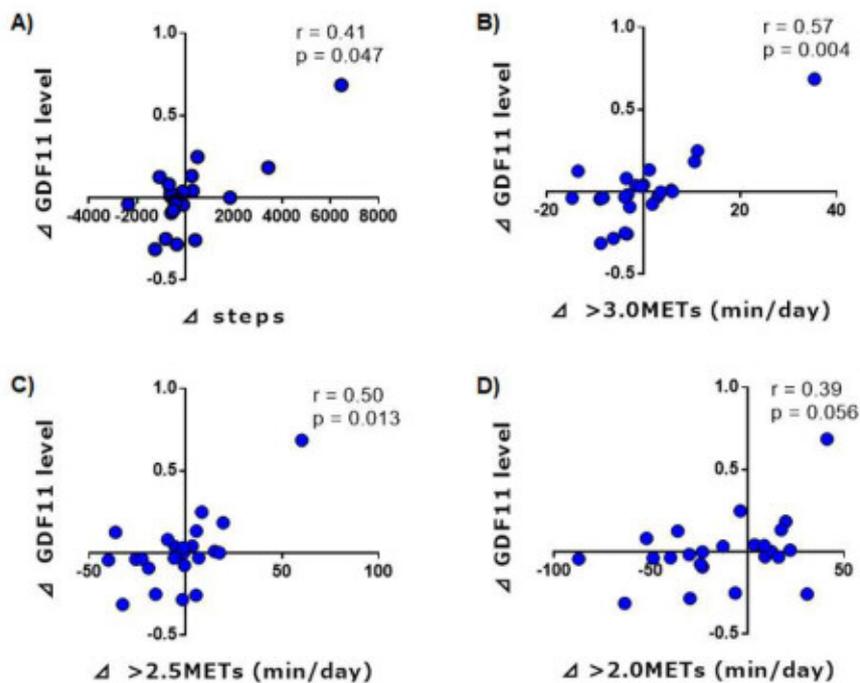
ユーザーID・パスワードの発行

メニューへ戻る

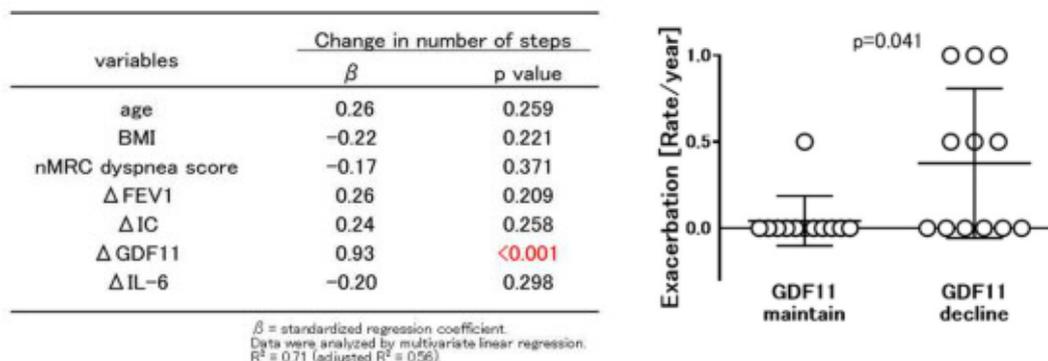
(8)患者自身が日々の歩数を入力することで、歩数目標値達成率が自動計算され、経時的な歩数や達成率のトレンドグラフを作成できる無料の患者自己管理用アプリを作成した。



(9)COPD 患者 24 名が解析対象となった。GDF11 レベルの変化は、1 日平均歩数の変化、3.0METs 以上活動時間の変化、2.5METs 以上活動時間の変化との間に有意な正の相関関係を認めた。歩数の変化と呼吸機能や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。

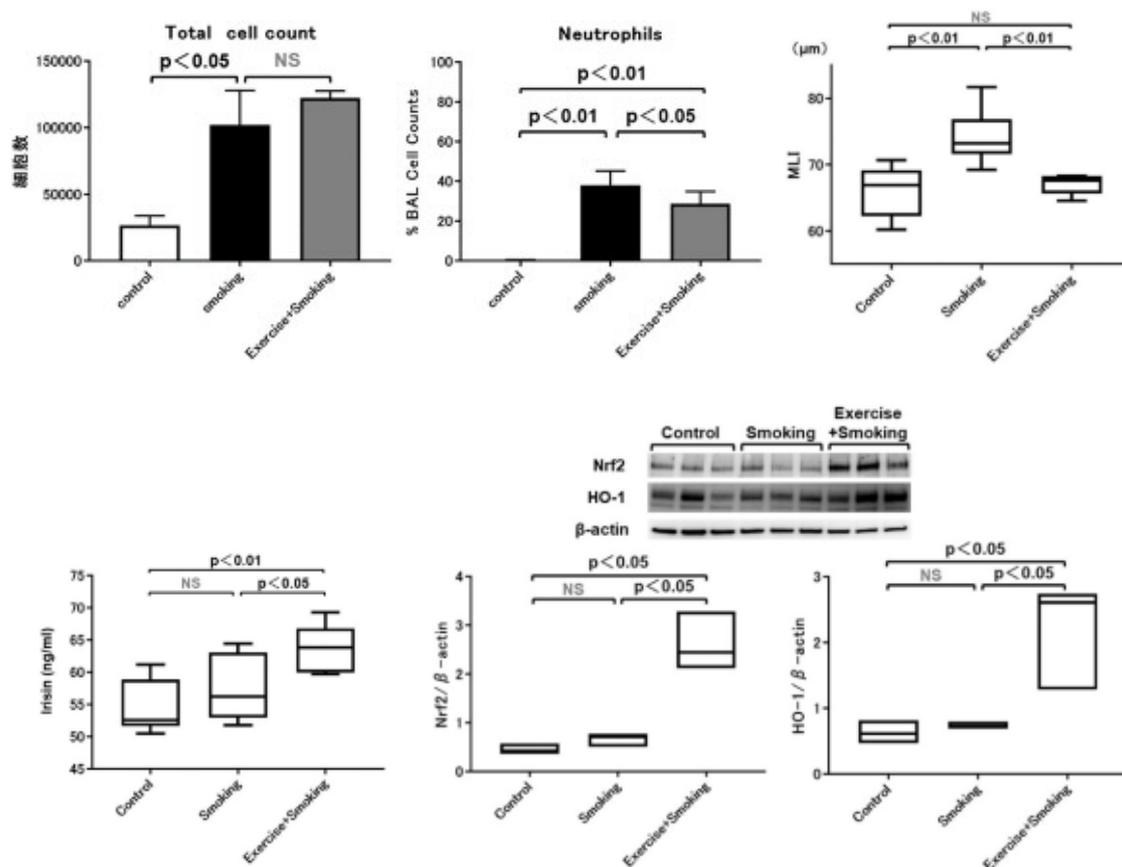


GDF11 level の変化は、複数の交絡因子の影響を除いても、歩数の変化と有意に相関した。また、GDF11 level 維持群では、低下群と比べ増悪頻度が有意に低かった。



### (10)-1 マウスモデルでの検討

喫煙マウスに比べ喫煙に運動負荷したマウスでは、気管支肺胞洗浄液中の好中球比率低下、肺泡平均径 (MLI) 低値を認め、COPD の病態進展が抑制されていることが確認できた。また、運動+喫煙群では、血清アイリシン高値と、肺組織中 Nrf2 の発現増加が確認され、運動はアイリシン・Nrf2 を介して COPD の病態進行を抑制する可能性が示された。



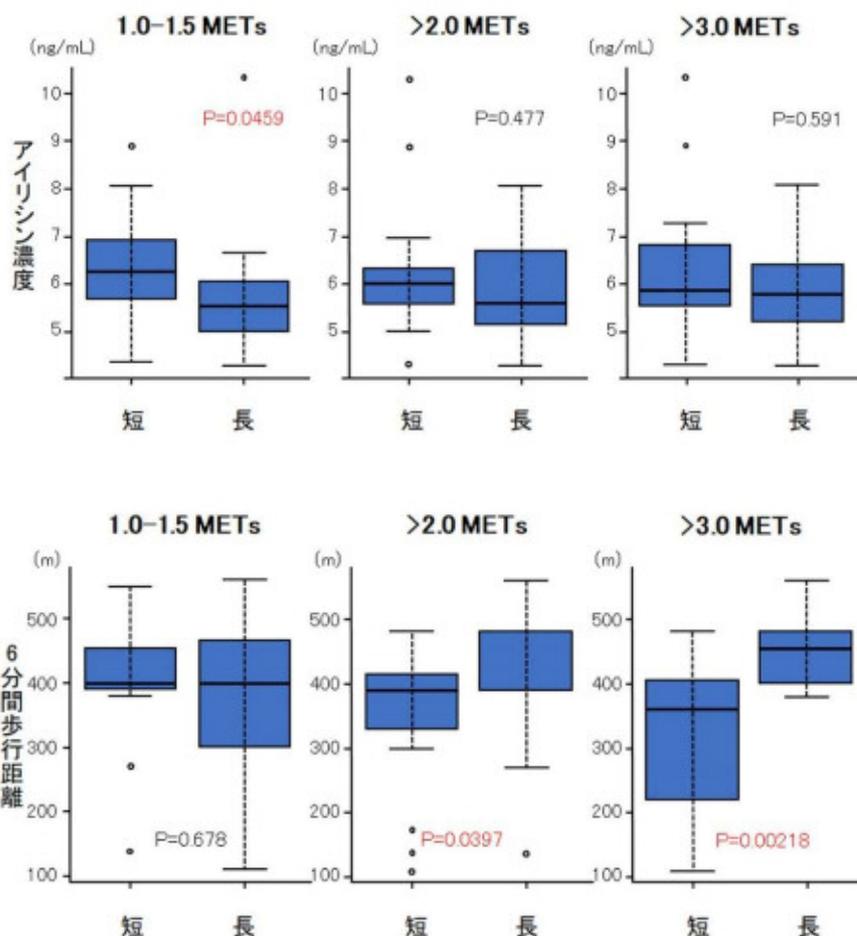
### (10)-2 COPD 患者における検討

COPD 患者 29 名において、アイリシン濃度は V50/V25 と有意な負の相関を示した。また、アイリシン濃度は 1.0-1.5METs の時間が長い群で有意に低値を示し、6 分間歩行距離は 2METs 以上の時間および 3METs 以上の時間が長い群で有意に高値を示した。

## アイリシンと他の因子との相関

	r (R <sup>2</sup> )	P value
年齢	0.014 (0.002)	0.943
BMI	0.021 (0.0004)	0.914
FFM	-0.108	0.577
FFMI	-0.036 (0.001)	0.855
FEV1	-0.35	0.0624
FEV1%	-0.176 (0.005)	0.360
%FEV1	-0.321 (0.103)	0.090
V <sub>50</sub> /V <sub>25</sub>	-0.398 (0.158)	<b>0.0327</b>
DL <sub>CO</sub> /V <sub>A</sub>	-0.0158 (0.0002)	0.936
CAT score	0.321 (0.103)	0.090
6MWD	-0.282 (0.080)	0.139
AGE	-0.337 (0.114)	0.073
1-1.5METs	-0.274 (0.075)	0.150
>2METs	-0.234 (0.0548)	0.221
>3METs	-0.0228 (0.0005)	0.906

※Spearmanの順位相関係数を使用



年齢、年齢及び一秒量で調整した関与因子を検討したところ、AGE がアイリシンと有意な相関関係を示した。

<年齢で調整後>

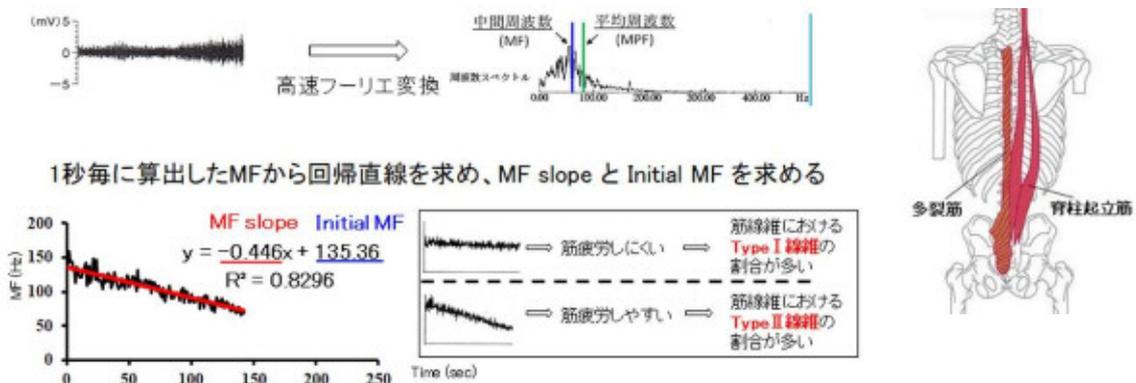
	P value
FFM	0.842
FEV1	0.0853
FEV1%	0.310
%FEV1	0.0523
V <sub>50</sub> /V <sub>25</sub>	0.093
DL <sub>CO</sub> /V <sub>A</sub>	0.656
CAT score	0.067
6MWD	0.0653
AGE	0.0171
1.0-1.5 METs	0.480
>2.0 METs	0.166
>3.0 METs	0.924

<年齢, FEV1で調整後>

	P value
FFM	0.433
CAT score	0.253
6MWD	0.306
AGE	0.0295
1.0-1.5 METs	0.327
>2.0 METs	0.344
>3.0 METs	0.364

(11) Trunk holding test により脊柱起立筋と多裂筋の筋疲労特性を個別に評価可能である。COPD 患者 7 名において、脊柱筋の筋疲労特性は身体活動性と相関はみられなかった。傍脊柱筋に含まれる脊柱起立筋、多裂筋ともに MF slope は左右で有意差はみられなかったが、多裂筋の MF slope が脊柱起立筋に比べて左右とも有意に低値であった。

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

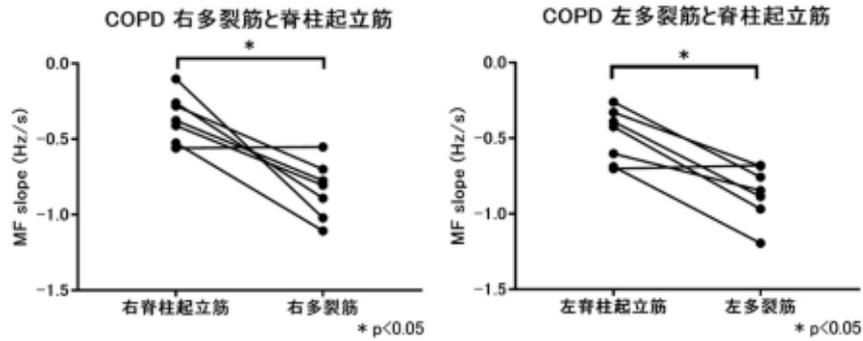


Trunk holding testと身体活動性の関係

	歩数		1.5Mets以下		2.0METs以上		3.0METs以上	
	r	p値	r	p値	r	p値	r	p値
Endurance Time (sec)	0.058	0.467	0.377	0.236	0.522	0.150	0.406	0.217
MF slope								
右脊柱起立筋 (Hz/sec)	0.543	0.149	-0.143	0.401	-0.143	0.401	-0.314	0.282
左脊柱起立筋 (Hz/sec)	0.029	0.500	-0.257	0.329	-0.543	0.149	-0.543	0.149
脊柱起立筋平均 (Hz/sec)	0.257	0.329	-0.086	0.460	-0.429	0.210	-0.486	0.178
右多裂筋 (Hz/sec)	-0.086	0.460	-0.600	0.121	0.486	0.178	0.486	0.178
左多裂筋 (Hz/sec)	0.714	0.068	0.143	0.401	0.486	0.178	0.086	0.460
多裂筋平均 (Hz/sec)	0.029	0.500	-0.371	0.249	0.543	0.149	0.429	0.210

Spearman's rank correlation coefficient

### 脊柱起立筋と多裂筋のMF slope値の差



COPD 患者のデータを高齢健常者 28 名の既報告データとで比較した。COPD 患者では健常者に比べ多裂筋の MF slope が有意に低値であり、COPD では多裂筋の Type I 線維減少が示唆された。

	COPD (n=7)	健常高齢者 (n=28)	p-value
Endurance Time (sec)	52.6 ± 10.5	63.8 ± 36.4	0.82
Initial MF (Hz)			
右脊柱起立筋	69.7 ± 18.2	68.9 ± 14.1	0.82
左脊柱起立筋	70.4 ± 17.5	68.4 ± 15.1	0.73
右多裂筋	108.6 ± 15.9	97.6 ± 22.6	0.20
左多裂筋	106.8 ± 20.2	98.0 ± 24.7	0.32
MF slope (Hz/sec)			
右脊柱起立筋	-0.359 ± 0.159	-0.375 ± 0.241	0.98
左脊柱起立筋	-0.485 ± 0.177	-0.372 ± 0.226	0.09
右多裂筋	-0.836 ± 0.189	-0.547 ± 0.326	<b>0.004</b>
左多裂筋	-0.859 ± 0.182	-0.546 ± 0.429	<b>0.002</b>

Data are mean ± standard deviation (SD)

#### (12)-1 閉塞性呼吸器疾患患者における身体活動性

登録 40 症例のうち身体非活動患者 (METs・hr < 1.5) は 8 例 (20%) で、活動性維持群に比し FEV1、IC が不良、2.0 METs 未満の時間比率の上昇を認めた。また身体非活動群では、生活機能レベルの低下、B 運動に対するモチベーション低下、日常の様々な場での息切れ感の増加が確認された。

#### (12)-2 COPD 患者における身体活動性

COPD47 名、健常者 17 を対象とした。COPD では身体活動性の指標で健常者に比べ低下しており、身体非活動患者は 15 名 (32%) であった。PROMs のうち CAT、食事、屋外、夜における SOBDA (Shortness of breath in daily activities; 日常活動動作に関連する息切れの患者報告アウトカム尺度) の増悪は身体非活動と関連することが明らかになった。さらに、身体非活動の COPD を弁別する PROMs として食事と屋外動作に関する息切れ感の 2 つのドメインからなる SOBDA の組み合わせが有用であった。

## 身体活動性指標の比較

	健常者 (N=17)	COPD (N=47)	P value
Physical activity level ( $<1.5$ / $>1.5$ METs·hr)	0/17	15/32	0.0078
Physical activity levels (METs·hr)	5.2±1.9	2.7±2.0	0.0002
≥1METs (min)	776.1±146.9	576.0±196.7	0.0019
≥2METs (min)	259.8±77.5	170.1±94.5	0.0037
≥3METs (min)	83.9±32.4	42.4±31.7	0.0001
≥4METs (min)	20.2±10.5	9.2±12.7	0.0083
Total steps (steps)	6315.5±2216.6	4146.0±2965.8	0.0212

## mMRC、CAT、息切れ質問票のスコア

	健常者	COPD	P value
mMRC	0.2±0.4	1.0±1.1	0.0339
CAT	4.1±3.1	12.7±7.5	0.0002
SOBDA質問票			
朝	5.9±0.2	5.5±1.7	0.0600
食事	5.9±0.2	5.3±1.2	0.0797
室内動作	5.9±0.3	5.1±1.4	0.0988
屋外動作	6.0±0.1	4.8±1.3	0.0038
外出	5.6±0.4	4.7±1.9	0.0348
夜	5.9±0.2	5.1±1.1	0.0203

## 質問票と身体活動レベル

変数	Simple regression analysis( $\rho$ )	p value	Stepwise 1 F value	p value
mMRC	-0.2666	0.0332	0.2468	0.6232
CAT	-0.4217	0.0005	4.7192	0.0339
SOBDA				
朝	0.3931	0.0013	2.5242	0.1172
食事	0.5919	<0.0001	4.6032	0.0358
室内動作	0.3553	0.0062	3.0668	0.0854
屋外動作	0.6094	<0.0001	4.8205	0.0320
外出	0.3681	0.0028	1.7003	0.1971
夜	0.4386	0.0003	4.2597	0.0433

## 身体非活動患者の予測因子

変数	AUC	cut off	sensitivity	specificity
CAT	0.68571	21.0	0.4000	0.9184
SOBDA				
朝	0.66667	5.000	0.6000	0.7551
食事	0.75306	5.500	0.6667	0.7959
室内動作	0.60256	5.000	0.4615	0.7556
屋外動作	0.80208	5.667	1.0000	0.5833
外出	0.69116	4.667	0.6000	0.7551
夜	0.74931	5.667	0.7333	0.7292

## 5 第12期環境保健調査研究における各年度の目標（計画）

### 【令和元年度】

- (1)歩数、年齢、BMI、呼吸機能、呼吸困難度を計測している安定期 COPD 患者データを後方視的に収集し、COPD 患者の歩数予測式を作成する。
- (2)非装着データを除去する処理アルゴリズムを検討し、非装着時間抽出プログラムを作成する。
- (3)老化抑制作用を有するマイオカインである GDF11 と身体活動性との関連を検討する。
- (4)筋収縮を反映するマイオカインであるアイリシンと身体活動性との関係を in vivo で解明する。
- (5)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。

### 【令和2年度】

- (1)初年度に作成した歩数予測式を用い、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。

### 【令和3年度】

- (1)歩数目標値提供による COPD 患者の歩数加効果を検討する（症例数を追加）。
- (2)身体活動性4指標に対する多項目予測式を作成し、抽出された因子から有用な介入法の検討を行う。
- (3)身体活動性4指標の自動計算アプリを作成する。
- (4)歩数目標値達成度を確認できる患者自己管理用アプリを作成する。
- (5)COPD 患者において、筋収縮を反映するアイリシンと身体活動性ならびに他の因子との関連について検討する。
- (6)COPD 患者における脊柱起立筋群の筋疲労特性と身体活動性との関係、ならびに COPD における脊柱起立筋群の筋疲労特性の特徴を検討する。
- (7)COPD 患者における患者報告アウトカム尺度(PROMs)と身体活動性障害の関係、ならびに健常者との差異について検討を行なう。

## 6 第12期環境保健調査研究における各年度の研究成果

### 【令和元年度】

- (1)計5施設にて COPD 患者 162 例のデータが後方視的に集積できた。重回帰分析により実測歩数の関連因子として年齢、mMRC 呼吸困難スケールが抽出された。実測歩数を Box-Cox 変換（ $\lambda = 0.33$ ）を用い正規分布変換し、Stepwise 法により変換後歩数の関連因子として IC と mMRC スケールが抽出された。そこで、年齢、mMRC、IC を用いた重回帰式を作成し、Box-Cox 逆変換することで歩数予測式を作成した。

$$\text{標準歩数} = (-0.079 \times [\text{年齢}] - 1.595 \times [\text{mMRC}] + 2.078 \times [\text{IC}] + 18.149)^3$$

- (2)加速度計では、1分ごとの活動強度が24時間分得られ、その集計が1日のデータとして計測・表記される。この中から、90分連続して記録が0 METsである場合を非装着と判定し、しかも前後30分間が常に0 METsでかつ2分間以内の短時間の活動記録がみられる場合はアーチファクト（偽りの活動値）と考え継続的に0 METsと判断するChoiらの定義を活用した。この装着定義に則り、膨大なCSVデータから装着時間を自動計算するプログラムを外部委託し作成した。
- (3)昨年までに自主研究として検討は開始されており、今年度中に12か月目の測定が行えた患者の結果を集計した。対象者は外来通院中の安定期COPD患者25名。対象者の1日平均歩数中央値は2,905歩と低下を認めた。血漿中GDF11の変化率と1日平均歩数の変化率との間にSpearman検定にて有意な正の相関関係を認めた。各運動強度別活動時間とGDF11変化との関連においては、血漿中GDF11の変化率と2.5METs以上の活動時間変化率との間に有意な正の相関関係を認めた。3.0METs以上活動時間変化とGDF11変化との間には有意な関連は認めなかった。
- (4)運動+喫煙群マウスでは、気管支肺胞洗浄液中の好中球比率低下、肺胞平均径（mean linear intercepts: MLI）低値を認め、COPDが抑制されていることが確認できた。しかも、運動+喫煙群では、血清アイリシン濃度の高値と、肺組織のNrf2の発現の増加が確認された。
- (5)登録40症例（COPD/喘息合併COPD/喘息：12/12/16）のうち非活動群は8例（20%）で、活動群に比しFEV1、ICが不良、2-4METsの広範な活動性の低下、sedentaryの比率の上昇を認め、日常生活において座りがちであることが判明した。また非活動群のPROMSに関する特徴として、基本チェックリストにて生活機能レベルの低下、BREQ-2にて運動に対するモチベーション低下、日常活動各々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。

#### 【令和2年度】

- (1)初年度作成式より算出した歩数標準値と現状の歩数実測値の割合（実測値/標準値）の分布と、65歳以上の国民に対する厚生労働省の推奨歩数（男性で7000歩）から、実測値/標準値が<2.0かつ歩数実測値が7000未満の患者を歩数増加の対象患者とした。実測値/標準値を0.2範囲で10等分し、実測値より一つ上位の範囲の最低値を目標値と設定した。なお、目標値が7000以上の場合は7000を、標準値x2.0以上の場合は実測値を目標値と設定した。
- (2)安定期COPD患者16名を対象に、歩数目標値提供の有効性検討した。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（ $p=0.06$ ）、歩数実測値が少ない（低歩数）群と多い（高歩数）群に分けると、低歩数群では目標値提供により有意な歩数増加効果が確認された。さらに、目標値到達率は、全症例ならびに低歩数群で有意な上昇が確認された。
- (3)利用者は、ID・パスワードを入力することでインターネットを介して自由にアクセス可能であり、身体計測・呼吸機能検査結果・歩数実測値・歩数計測開始日を入力することで、歩数標準値・目標値が表示されるシステムを構築した。
- (4)安定期COPD患者24名を対象にGDF11と身体活動性の関連を検討した。血漿中GDF11の変化は、1日平均歩数の変化、3.0METs以上活動時間の変化、2.5METs以上活動時間の変化と有意な相関関係を認めたが、2.0METs以上活動時間の変化とは相関は認めなかった。呼吸機能の変化や炎症性マーカーの変化は1日平均歩数の変化と相関は認めなかった。年齢・息切れスコア・呼吸機能変化などの影響を調整しても、GDF11レベルの変化は1日平均歩数と有意に

関係することが明らかとなった。

- (5) COPD 患者 5 名を対象に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。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、いずれも相関は認めなかった。継続的な症例集積が求められる。
- (6) COPD 37 名と健常者 16 名を対象に PROMs と身体活動性の関連性を検討した。COPD で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、37 名中 10 名 (27%) が非活動であった。また、生活機能レベルの低下と、日常活動(朝、屋外、外出、夜)における息切れ感の増加が認められたが、BREQ-2 を用いた運動に対するモチベーションには差がみられなかった。生活機能脆弱性や日常活動の息切れ感は、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、各々は非活動を検出する能力に優れていることが判明した。

#### 【令和 3 年度】

- (1) 歩数目標値提供による効果の追加検討を行なった。雨天による脱落例が多く、解析できた 5 例も、調査時期が COVID-19 の第 4 波、第 5 波に重なっており、環境による影響が過大であり評価困難と判断せざるを得なかった。環境因子の影響は、今後の評価における課題として提起された。
- (2) 身体計測、呼吸機能、運動耐容能、栄養状態、筋力、併存症、心理因子等に関する 28 因子の中から、身体活動性 4 指標に対する関連因子を抽出し、関連因子に対する可能な介入方法について検討した。その結果、気管支拡張薬、呼吸リハビリテーション、栄養管理、心理的ケア、心機能管理が重要な介入策であることが示唆された。
- (3) 身体活動性 4 指標の標準値、目標値を自動計算できるアプリを作成し、無料で使用できる体制を構築した。
- (4) 日々の歩数を入力することで、患者個々の歩数目標値達成率が自動計算され、経時的なトレンドグラフを作成でき無料で使用可能な患者自己管理用アプリを作成した。歩数の目標値は患者毎に異なるが、目標値達成率は患者間での比較が可能であり、モチベーションの向上に活用しうる可能性が考えられた。
- (5) COPD 患者の身体活動時間を中央値で 2 群化して比較したところ、アイリシンは 1.0-1.5METs の活動時間が長い群で有意に低値であり、6 分間歩行距離は 2METs 以上、3METs 以上の活動時間の長い群で延長していた。年齢、年齢及び一秒量で調整したところ、AGE がアイリシンと有意な相関を示した。
- (6) COPD 患者 7 名において、脊柱起立筋群の筋疲労特性は身体活動性と相関はみられなかった。脊柱起立筋群の中で多裂筋の MF slope が脊柱起立筋に比べて有意に低値で、健常者のデータと比較しても有意に低値であり、COPD では多裂筋の Type I 繊維減少が示唆された。
- (7) COPD 患者と健常者を比較し、COPD ではすべての身体活動性の指標が低下しており、身体非活動者は 32%であった。PROMs のうち CAT、食事、屋外、夜の息切れ感が身体非活動と関連し、食事と屋外動作時の息切れ感の組み合わせが COPD の中でも身体非活動患者の弁別に有用であった (AUC=0.83、感度=100%、特異度=55%)。

## 7 考察 (総括)

COPDにおいて身体活動性を向上は極めて重要な管理目標であり、目標設定、フィードバック、目標達成経験なども含めたカウンセリングが重要と考えられる。従来、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、初年度には、日常診療で得られやすい指標を用いた歩数予測式が作成でき、後方視的検討で使用した因子数は限定的ではあるものの、COPD患者個々における歩数標準値の目安を初めて提示することができた。

さらに、歩数実測値と予測式から算出される歩数標準値を基に、目標値設定方法を開発した。この目標設定の特徴としては、①歩数実測値と歩数標準値に基づき設定されており患者の病態を反映した目標値設定であること、②歩数標準値の2.0倍あるいは現状の歩数が7000歩以上など、既に十分歩数が確保できている患者では更に高い目標値を求めず現状維持を目標としたこと、③目標値は、現状より歩数標準値の0.2倍までの増加までに抑えられており、比較的到達しやすく目標達成感を味わいやすい目標値であることなどが挙げられる。その結果、モチベーションが維持しやすくカウンセリング効果が得られやすい目標値設定であると考えられた。

今回作成した目標値の提供効果を検討するパイロット研究を16例と少数例ではあるが実施し、目標値提供は歩数増加の傾向がみられ( $p=0.06$ )、基礎の低歩数値群では、有意な歩数増加が確認できた。しかも、目標到達率は全例でも低歩数値群でもいずれも有意に高値であった( $p=0.037$ ,  $p=0.034$ )。これらの結果、この目標値設定法は、特に低歩数値群において歩数増加に貢献できる可能性があると考えられた。一方で、現状で歩数がある程度確保できている高歩数値群に対しては、歩数増加のためのさらなる工夫が求められる。なお、その後症例の蓄積を試みたが、新型コロナウイルスの蔓延のため外出が制限されたこともあり、有効な症例追加ができなかった。身体活動性は、梅雨の時期や外出制限が推奨される時期など、環境因子の影響を受けやすいため、新たな介入試験のプロトコルを作成する場合には、不適格な環境要因が落ち着いてから評価できるように、評価時期にウィンドウ期間を設けるなどの工夫が必要であると考えられた。

さらに、多数の因子を評価した前向き検討で、COPDの身体活動性4指標に関連する因子の重回帰分析を行った結果、6分間歩行距離、mMRC、HADS不安スコアの3因子が全ての指標に対し、FEV1 %pred、年齢、BNPの3因子がいずれかの指標に対して関連性を示すことが判明した。身体活動性の関連因子を改善させうる介入方法を検討したところ、気管支拡張薬、呼吸リハビリテーション、心理的ケア、心機能管理が重要であることが推察された。

身体活動性の評価は、近年では加速度を用いた評価が中心となっているが、加速度計非装着時間の検出が大きな問題として存在し、非装着時間をより厳密に評価して除外することが極めて重要となる。今回、本邦のCOPDに対する身体活動性研究で頻用されている3軸加速度計の測定データに対し、健常者用の定義に基づく非装着時間の自動計算プログラムを作成した。これにより、非装着の影響を容易に除去できる体制が構築でき、今後の加速度計を用いた身体活動性の評価において、大きな役割を果たすことができた。

初年度において、日常診療で得られやすい項目から予測式(簡易版)を作成したが、身体活動性にはより多くの因子の関与が考えられたことより、3年度には多項目からなる予測式(詳細版)を作成し、目標値設定アプリを作成した。これにより、6分間歩行試験やHADS不安スコアを収集できていない患者には簡易版を用いて、収集できている患者にはより精度の高い詳細版を用いて目標設定が可能になると考えられる。

COPD 患者のより良い自己管理法を構築するために、日々の歩数を入力するのみで目標値に対する実測値の割合である達成率が自動算出でき、経時的トレンドグラフを表示できる自己管理アプリを作成した。このアプリを活用することで、患者自身が現状の達成率を確認フィードバックでき、達成率 100%以上になった場合の達成感を体感できる。また、高血圧患者における血圧値や糖尿病患者における血糖値などは、患者間で比較でき管理のモチベーションにもなっているのに対し、歩数目標値は患者個々に異なるため、患者間での数値の比較は困難である。これに対し、目標値に対する達成率を用いると、患者間での比較が可能となり、患者のモチベーションアップにも活用できる可能性が考えられる。

PC やスマートフォンなどから無料でアクセスできる今回の目標値自動計算ソフトは、国内の医療関係者ならびに COPD 患者が自由に幅広く活用することが可能であり、患者自身の目指すべき歩数を容易に確認することが可能となる。主治医にとっては、歩数目標値を患者に対するカウンセリングのひとつの手段として提示可能となり、患者自身にとっても、目指す目標が明確となり、決して高い目標値ではないことから目標達成感を味わいやすく、患者のモチベーションの向上にも有用であると推察される。なお、このアプリは URL: <https://copd-move.jp/> からアクセス可能であるが、国立病院機構和歌山病院ホームページにも専用のアイコンを準備し、アクセス可能としている。臨床現場における今後のこのアプリの活用拡大と、それに伴う患者の身体活動性の向上、ひいては予後の改善につながることを期待される。

今後の課題として、まず、目標値提供の効果が少数例でのパイロット試験での確認のみであり、多数例を用いた比較試験でその効果の検証を行うことが求められる。次に、簡易予測式は日常診療での活用度が高いと思われるが、もともになる今回のデータは 162 例と少数例でしかも後ろ向きデータから作成されたもののため、1000 例規模のより多くの症例を用いた前向き試験から再度作成することもひつようと考えられる。さらに、目標値設定やアプリの活用を全国展開することを検討する必要がある、積極的な広報活動が重要になってくると考える。

一方、マイオカインや脊柱筋が COPD の身体活動性に関与していることが明らかとなったが、COPD 患者の身体活動性を改善させた時に、これら指標が同様に変動するののかどうかについて検討をおこなうことの必要性も考えられた。また、加速度計を用いる前に PROMs により身体非活動状態を評価し、絞り込まれた患者に対しより積極的な介入を試みるという戦略も考えられた。

## 8 期待される成果の活用の方向性

- ・身体活動性の目標値の設定法を構築しえたことで、これまでは現状よりも活動性を高めるような指導しか行えなかったのに対し、患者個々の病態に応じた目標値を提供しそれを目指した身体活動性向上の指導が行えるようになり、個別化治療実施の根拠を提示することにもつながった。さらに、目標値の算出を簡易にするための無料の自動計算アプリを作成できたことで、全国の医療関係者が容易に扱える状況が構築できた。
- ・進行した COPD 患者に対し、身体活動程度をどのレベルまで向上させるべきかが不明であったため、場合によっては過負荷となる危険性もありその場合は長期間の維持は困難でもあ

る。逆に、COPD の病態からすると既に十分活動している患者に対しても、一律に活動性向上を要求することも必ずしも必要とは言いきれない。すなわち、患者の状態に応じた目標設定が重要である。その意味で、今回の目標値設定は、COPD 患者にとっては大きな恩恵になると考えられる。

- 目標値設定は、多項目で行った前方視的検討結果から得られた予測式（精密版）を用いると精度の高い目標値が得られると考えられるが、呼吸機能検査(FEV1 %pred)、mMRCに加え、6分間歩行距離と HADS 不安スコアが必須で、一部 BNP の結果も必要になる。しかし、日常診療の中では、これらの必須項目を全て収集することは必ずしも容易ではない。これに対し、歩数予測式（簡易版）は、精度は多少低めの可能性はあるが、年齢、呼吸機能(IC)、mMRCのみから算出されるため、スパイロメトリーさえ実施すれば目標値算出が可能で、一般臨床の現場での活用しやすいことが予想される。
- 日常診療内で計算式を用いて計算することは煩雑であり、無料の目標値自動計算アプリは、医療関係者の間で活用されることが期待される。一方、自己管理アプリは、医療関係者から提供された目標値に基づいて、患者自身が日々の歩数を入力することで、目標値設定・目標値達成の経験・自己フィードバックが同時に実行でき、さらに身体活動性向上のモチベーションにつながると考えられる。今回開発したこれら一連のシステムは、COPD 患者の自己管理の向上につながり、ひいては重症化予防・死亡率低下に貢献できる可能性が示唆された。
- また、COPD の身体活動性に関係する因子の抽出から、有効と思われる介入方法がある程度絞り込むことができた。気管支拡張薬、呼吸リハビリ、心理的ケア、心機能管理の重要性が示せたことで、特にこれらの介入効果の検討を中心に、今後の COPD 身体活動性向上に向けた臨床研究の方向性を提示することができた。
- 今回、マイオカインと COPD の身体活動性は相互に関与し、並行して変動することが示せた。COPD の身体活動性低下が予後悪化を引き起こす重要な機序としてマイオカインの関与が強く示唆され、今後の更なる機序解明の基盤となりえたと考える。また、身体非活動の患者を抽出するための PROMs 項目が絞り込めたことで、客観的な加速度計を用いる前に PROMs により身体非活動状態の強い COPD 患者を絞り込むことが可能になると考えられた。
- 今後は、目標値提供の効果に関して、少人数でのパイロット試験のみではなく大規模な介入研究においてその効果の検証をおこなうとともに、身体活動性向上に伴うマイオカインの変動状態の確認も重要である。また、歩数標準値に関し、簡易版予測式で算出した場合と精密版予測式で算出した場合の相関関係についての確認も必要と考える。

#### 【学会発表・論文】

1. Nakanishi M, Minakata Y, Tanaka R, et al.: Simple standard equation for daily step count in Japanese patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2019. 08; 14: 1967-1977.
2. Kubo H, Asai K, Kojima K, et al.: Exercise ameliorates emphysema of cigarette smoke-induced COPD in mice through the exercise-irisin-Nrf2 axis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2019. 11; 14: 2507-2516.

3. **Hirano T**, Doi K, **Matsunaga K**, et al. : A Novel Role of Growth Differentiation Factor (GDF)-15 in Overlap with Sedentary Lifestyle and Cognitive Risk in COPD. *J Clin Med* 2020.08; 9(9), E2737.
4. **Minakata Y**, **Sasaki S**: Data Reproducibility and Effectiveness of Bronchodilators for Improving Physical Activity in COPD Patients. *J Clin Med* 2020.10; 9: 3497.
5. Oishi K, **Matsunaga K**, Harada M, et al. : A New Dyspnea Evaluation System Focusing on Patients' Perceptions of Dyspnea and Their Living Disabilities: The Linkage between COPD and Frailty. *J Clin Med* 2020.11; 9(11): E3580.
6. **Tanaka R**, Koarai A, Yamada M, et al. : Longitudinal relationship between growth differentiation factor 11 and physical activity in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 16: 999-1006, 2021.
7. Azuma Y, **Minakata Y**, Kaki T, et al. : Time spent by COPD patients lying down during sedentary behavior. *Health Education and Public Health* 4(2): 415-420, 2021.
8. **Minakata Y**, **Sasaki S**, Azuma Y, et al. : Reference equations for assessing the physical activity of Japanese patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 16: 3041-3053, 2021.
9. **Sasaki S**, **Minakata Y**, Azuma Y, et al. : Effects of individualized target setting on step count in Japanese patients with chronic obstructive pulmonary disease: a pilot study. *Adv Respir Med* 2021 (in press).