

分野：(2) COPD に関する調査研究

調査研究課題名：①COPD 患者の自己管理と重症化予防

委託業務名：COPD 患者に対する個別歩数目標値提供の有用性検証と
自己管理法の確立

研究代表者：南方 良章（国立病院機構和歌山病院）

【第 13 期環境保健調査研究の概要】

第 12 期本調査研究で作成した簡易歩数予測式から算出される標準値は、別コホートにおいても妥当性が、また詳細歩数予測式を用いた標準値と間での再現性が認められ、簡易式の信頼性が確認された。無作為化並行群間試験の登録が開始され、同意取得が目標登録症例数（78 名）に到達し順調に進んでいる。

横断的検討において、歩数、 ≥ 3.0 METs の活動時間は、年齢、mMRC、呼吸機能、位相角などと相関を認めた。筋肉の質を示す位相角は、年齢、%FEV1、1.0-1.5 METs の時間と関連し、筋肉の収縮を反映するアイリシンは、皮膚 AGE 自家発光測定値と相関関係を示した。身体活動性を強度により Daily life と Active life に層別化すると、mMRC と PROMS-D の増加は強度に関わらず身体活動性低下と関連し、MoCA-J 低下は Active life の身体活動性低下と関連を示した。16 項目のマイオカインの中で 8 項目に関して検出可能で、GDF-15 が身体活動低下との関連がみられた。セデンタリー時間は、有意差は得られなかったものの、高齢者・低 BMI・低呼吸機能・低歩数・低身体活動性の患者群にて延長の傾向が認められた。

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）
- 中西 正典（和歌山県立医科大学）
- 松永 和人（山口大学）
- 平野 綱彦（山口大学）
- 浅井 一久（大阪公立大学）
- 高橋 浩一郎（佐賀大学）
- 佐々木 誠吾（国立病院機構和歌山病院）

2 研究目的

COPD の身体活動性は死亡の最大の危険因子とされ、その維持・向上の重要性がうたわれている。しかし、実際には患者の身体活動性を維持・向上させることは容易ではなく、確実に有効といえる方法はまだ明らかではなく、モチベーションの向上など様々な工夫が必要と考えられている。第 12 期本調査研究において、COPD の歩数に関する簡易予測式を作成し、そこから算出される標準値と実測値から、患者個々に適した目標値の設定方法を考案し、少数例でのパイロット試験にてその有効性を確認してきた。

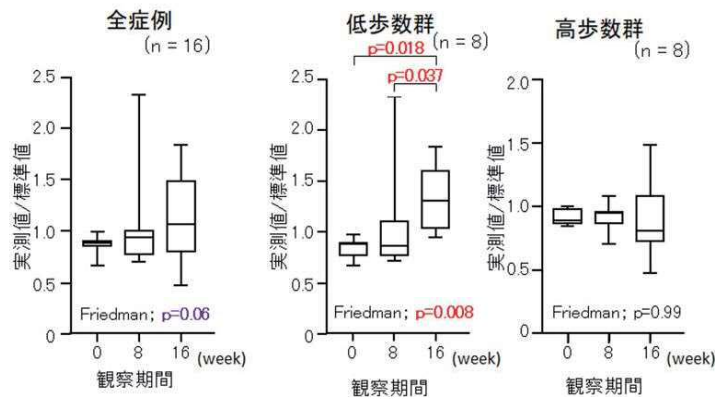
簡易歩数予測式

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

[年齢(歳), mMRC(score), IC(L)]

実測値と標準値の関係			目標値		
× 2.0 ≧	実測値 < 標準値	<	→	実測値	× 2.0
× 1.8 ≧			→		× 1.8
× 1.6 ≧			→		×
⋮			→		⋮
⋮			→		⋮
標準値 × 0.6 ≦	実測値 < 標準値	<	→	標準値	× 0.8
× 0.4 ≦			→		× 0.6
× 0.2 ≦			→		× 0.4
⋮			→		⋮
⋮			→		⋮

※ 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



	8週	16週	p 値
全例			
患者数 (達成/未達成)	5/11	11/5	0.034
目標達成率 (%)	31.3	68.8	-
低歩数値群			
患者数 (達成/未達成)	3/5	7/1	0.039
目標達成率 (%)	37.5	87.5	-
高歩数値群			
患者数 (達成/未達成)	2/6	4/4	0.302
目標達成率 (%)	25.0	50.0	-

今回の第13期調査研究においては、まず、①第12期本調査研究で作成した簡易歩数予測式の妥当性検証を行う。次に、②多施設共同非盲検無作為化並行群間試験を開始し、歩数目標値提供の身体活動性向上に対する有用性を検証する。特に従来の報告では、カウンセリング効果は3-4か月の短期的には効果が見られるが6か月以上の長期的には効果は明らかではないことより、今回は6か月後の改善効果を評価することとする。同時に、③呼吸困難感、COPD アセスメントテスト(CAT)、マイオカイン(網羅的測定)、皮膚終末糖化産物(AGE: advanced glycation end products)、筋肉量、筋肉の質(位相角)、生活状況質問票(PROMs: patient reported outcome measures)のスコアなどを測定し、身体活動性の変化量に対する各因子の変化量の関連性について検討する。

同時に、身体活動性と、④筋肉の量と質（位相角）、⑤アイリシンおよび AGE、⑥PROMs およびマイオカイン（網羅的）、⑦CT 計測による傍脊柱筋面積などとの関係を、ベースライン及び 6 か月後の値を別個に横断的に検討する。また、⑧1.0-1.5 METs で計測されるセデンタリー時間について、その関与因子について検討し、⑨6 ヶ月経過時に、介入群の患者に対し、歩数目標値ならびに自己管理アプリに対するアンケート調査をおこない、改善点や有用性の検証を行う。

3 研究対象及び方法

①簡易歩数予測式の妥当性検証

国立病院機構 EBM 研究に登録した COPD 患者 227 名のデータを二次利用する。まず、第 12 期本調査研究で作成した歩数簡易予測式を用いて患者個々の標準値を算出し、実測値との関連性を相関係数、Bland-Altman Plots を用いて検証する。さらに、詳細予測式を用いて算出した標準値との関連性を検討する。

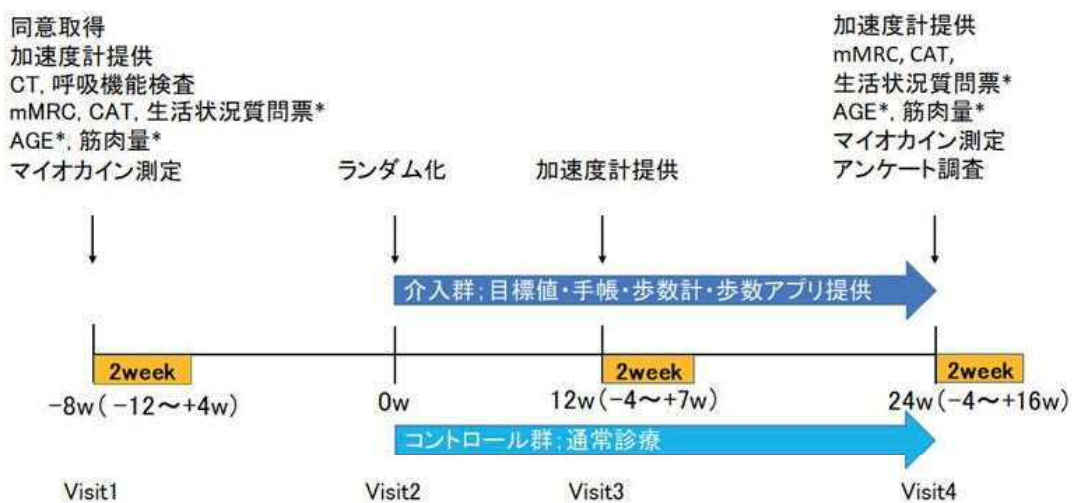
詳細歩数予測式

$$\text{歩数標準値} = (0.010 \times [6MWD] - 0.666 \times [mMRC] + 0.155 \times [HADS不安] + 0.029 \times [FEV1 \%pred] + 9.843)^3$$

[6MWD (m), mMRC (score), HADS不安 (score), FEV1 %pred (%)]

②無作為化並行群間試験の実施

患者教育のみの群（コントロール群）と、それに加え患者個々の目標値を提供する群（介入群）の 2 群間で、6 か月後の歩数を含む身体活動性の差を比較する無作為化並行群間試験を開始する。代表施設での倫理審査承認と各施設での実施許可取得後、患者登録を開始する。主要評価項目は、パイロット試験で全例での有意差が得られた目標達成率とし、両側 $\alpha=0.05$ 、 $\beta=0.2$ 、10%の脱落を考慮し、片群 39 例で合計 78 例とする。研究代表者・分担者の所属する 5 施設からの登録を予定する。身体活動性は 3 軸加速度計 Active Style Pro HJA 750-C™（オムロンヘルスケア）を用いて測定する。

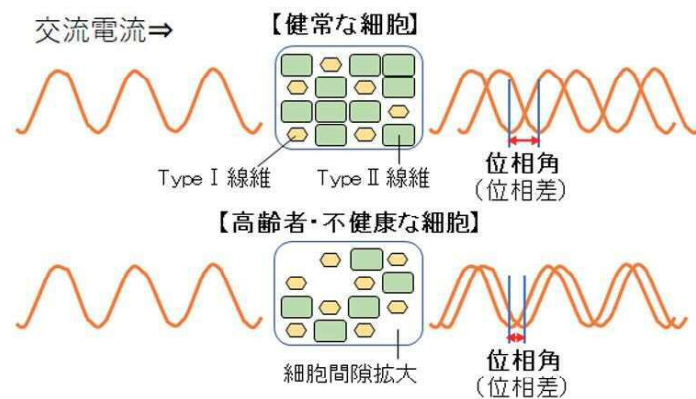
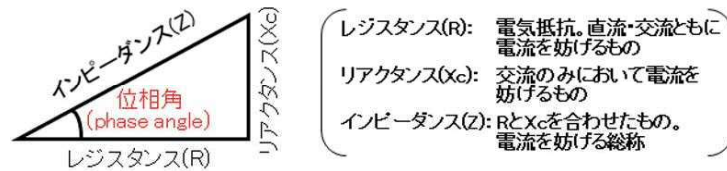


③身体活動性変化量と各因子の変化量の関係

ベースラインに対する 6 か月後の身体活動性指標の変化量と他の測定因子の変化量を比較し、身体活動性向上に関与しうる因子の抽出を試みる。

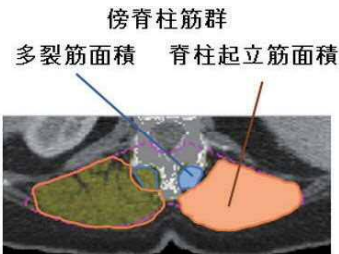
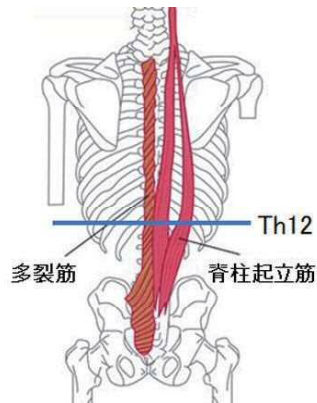
④筋肉の量と質 (位相角)、⑤アイリシン・AGE、⑥PROMs・マイオカイン、⑦CT 計測による傍脊柱筋面積等と身体活動性 (横断的研究)

主に分担研究者が中心となり、ベースライン及び 6 か月後の値を別個に用いて横断的に検討する。生体電気インピーダンス法 (BIA) を用いた上下肢筋肉量と位相角、アイリシンと皮膚自家発光測定を用いた AGE、PROMs、15 種マイオカインパネルと GDF-15 ELIASA キットを用いた網羅的マイオカイン測定、CT 上の傍脊柱筋群を多裂筋と脊柱起立筋に分けて CT 上の面積などを測定し、各々の身体活動性との関係を検討する。



皮膚AGE自家発光測定





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	
暮らしづくりその1	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 日用品の買い物をしていますか	0. はい 1. いいえ		
	3 預貯金の出し入れをしていますか	0. はい 1. いいえ		
	4 友人の家を訪ねていますか	0. はい 1. いいえ		
	5 家族や友人の相談にのっていますか	0. はい 1. いいえ		
No. 1~5の合計				
運動器関係	6 階段を手すりや壁をつたわずに昇っていますか	0. はい 1. いいえ		
	7 椅子に座った状態から何もつかまらずに立ち上がっていますか	0. はい 1. いいえ		
	8 15分間位続けて歩いていますか	0. はい 1. いいえ		
	9 この1年間に転んだことがありますか	1. 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	
栄養・口腔機能等の関係	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) *BMI=(体重(kg)÷身長(m)÷身長(m))	1. はい 0. いいえ		
	No. 11~12の合計			2点以上
	13 半年前に比べて堅いものが食べにくくなりましたか	1. はい 0. いいえ		
	14 お茶や汁物等でむせることがありますか	1. 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	
暮らしづくりその2	16 週に1回以上は外出していますか	0. はい 1. いいえ		
	17 昨年と比べて外出の回数が減っていますか	1. はい 0. いいえ		
	18 周りの人から「いつも同じ事を聞く」などの物忘れがあると言われますか	1. はい 0. いいえ		
	19 自分で電話番号を調べて、電話をかけることをしていますか	0. はい 1. いいえ		
	20 今日が何月何日かわからない時がありますか	1. はい 0. いいえ		
No. 16~20の合計				
No. 1~20までの合計			10点以上	
心	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週間)これまで楽しんでやれていたことが楽しめなくなった	1. はい 0. いいえ		
	23 (ここ2週間)以前は楽にできていたこと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週間)自分が役に立つ人間だと思えない	1. はい 0. いいえ		
	25 (ここ2週間)わけもなく疲れたような感じがする	1. はい 0. いいえ		
No. 21~25の合計				

★チェック方法
回答欄のはい、いいえの前にある数字(0または1)を得点欄に記入してください。

★基本チェックリストの結果の見方
基本チェックリストの結果が、下記に該当する場合、市町村が提供する介護予防事業を利用できる可能性があります。お住まいの市町村や地域包括支援センターにご相談ください。

- 項目6~10の合計が3点以上
- 項目11~12の合計が2点
- 項目13~15の合計が2点以上
- 項目1~20の合計が10点以上

▶ COPD息切れチェック ※当てはまる所に○をつけてください。

記入日： 年 月 日

	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			○			
朝	歯磨き・洗面・ひげそり・整髪					
	着替え					
食事	排便・排尿					
	食事					
室内動作	食事の準備・調理・後片付け					
	洗濯物の物干し・取り込み					
	整理整頓・掃除					
屋外動作	布団や物の上げ下ろし					
	立位での会話					
	庭いじり(草取り、水まき)					
外出	洗濯をしているとき					
	徒歩で外出(散歩、買い物)					
	自転車や外出(散歩、買い物)					
	自分のペースで平地を歩くとき					
	同年齢の方と平地を歩くとき					
	動物の世話をするとき					
	子どもや孫と遊ぶとき					
	坂道を上るとき					
階段を上るとき						
夜	シャワー・入浴中					
	髪や身体を洗うとき					
	布団やベッドにシーツをしくとき					

PROMS-D質問票

日常生活における、息切れ症状と活動制限との関連性を調べる4つの質問です。すべての質問に、“はい”または“いいえ”でお答えください。

お名前 ()	記入日 年 月 日	
1. 息切れのために、同年代の人よりも平地を歩くのが遅い。	はい	いいえ
2. 息切れのために、着替えや入浴をすることが面倒だと感じる。	はい	いいえ
3. 息切れのために、自分一人で家から外出することが難しい。	はい	いいえ
4. 息切れのために、必要な場合以外には着替えや入浴をしない。	はい	いいえ

「はい」を1点、「いいえ」を0点として、合計点が2点以上であればフレイルを合併している可能性が高くなります。基本チェックリストなどで身体的、心理的、社会的フレイルの状態をチェックすることをおすすめします。

J Clin Med 2020; 9: 3580

Japanese Version of
The MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA-J)

氏名: _____ 生年月日: _____
 教育年数: _____ 性別: _____ 検査実施日: _____

視空間／実行系 時計描画 (11時10分) (3点)

命名 顔 脚 神社 百合 赤

記憶 単語リストを読み上げ、対象者に強唱するよう求める。2試行実施する。5分後に遅延再生を行う。

注意 数唱課題 (数字を1秒につき1つのペースで読み上げる) 順唱 [] 2 1 8 5 4 逆唱 [] 7 4 2

言語 復唱課題 本脚が今日平仮字もしくはカタカナで書かれています。次が原形に書かれています。原形はいつもイスの下にかくれています。

語彙課題 対象者に「か」で始まる言葉を1分間に出来るだけ多く挙げるよう求める。

抽象概念 類似課題 例: パナナーミカン=果物 [] 電車-自転車 [] ものさし=時計

遅延再生 自由再生 (手がかりなし) [] 顔 [] 脚 [] 神社 [] 百合 [] 赤 [] 自由再生のみ得点の対象

参考項目 手がかり (カタゴリ) [] 手がかり (単語選択) []

見当識 []年 []月 []日 []曜日 []市(区・町) []場所

© Z.Nasreddine MD www.mocatest.org 総問 26/30 合計得点 []/30
 MoCa-J 作成: 鈴木宏幸 監修: 藤原佳典 version 2.2 教育年齢 12歳以下なら1点減加

⑧セデンタリー時間の関連因子 (横断的研究)

1.0-1.5 METs で評価されるセデンタリー時間に関し、身体活動性とは別に扱いその関与因子を検討する。

⑨目標値の妥当性・有用性・継続性、自己管理アプリの有用性等の検証

介入群の患者に対し自己管理アプリの使用を薦め、目標値提供ならびに自己管理アプリに対するアンケート調査を行い、改善点の抽出と有用性の検証をおこなう。

(記載番号は研究目的内の番号と対応)

4 研究目標 (計画)

【令和4年度】

①簡易歩数予測式の妥当性検証

第12期本調査研究において作成した COPD 患者の歩数予測式の妥当性を、国立病院機構 EBM 研究で詳細予測式作成時に集積したデータを二次利用して検証する。まず、予測式から算出された標準値と実測の歩数値との再現性を、相関係数と Bland-Altman Plots で検証する。次に、簡易予測式で算出した歩数標準値と詳細予測式で算出した歩数標準値の関係に対し相関係数を用いて比較する。

②無作為化試験の倫理審査と患者登録の開始

研究代表施設にて倫理審査（一括審査）を受け、承認後患者登録を開始する。無作為化の最終データ収集まで最短で6カ月、最長で11ヶ月必要。2年目の秋に結果集計を可能とするには、無作為化（Visit 2）は少なくとも2023年2月中に行う必要があり、それに間に合うように同意取得（Visit 1）を行う必要がある。

④筋肉の量と質（位相角）と身体活動性

位相角は、交流電流を流した時のレジスタンスとリアクタンスから算出され、筋肉の質を反映する。筋肉量は測定機器のアルゴリズムに差があること、CT等の画像上の断面積は短期間では変化し難いこと、握力等は被験者の努力に依存することなどの欠点を有するの比べ、位相角は測定機器に依存せず客観的に評価でき、短期的な変化も抽出可能などの利点がある。体組成計 InBody™ を用いて測定した筋肉量・位相角と身体活動性の関連を検討する。2022年10月までに同意取得しベースラインのデータが得られた患者を対象に分析を行う。以下⑤⑥⑧も同様の患者を対象とする。

⑤アイリシン・AGEと身体活動性

筋肉の収縮を反映するマイオカインのひとつであるアイリシン、ならびに糖尿病や老化により上昇するAGEの皮膚自家発光測定値について、身体活動性との関連を検討する。

⑥PROMs・マイオカインと身体活動性

PROMsと身体活動性の関係、ならびに強度別に層別化した身体活動性低下予測因子としてのPROMsの可能性について検討する。また、15種類のマイオカインパネルとGDF-15 ELISAキットを用いて網羅的にマイオカイン測定を行い、実際の検出可能性と、身体活動性に関連するマイオカインの抽出を試みる。

⑧セデンタリー時間の関連因子

身体活動性とは独立したCOPD死亡の危険因子とされているセデンタリー時間は、加速度計で測定した場合1.0-1.5 METsの活動時間として抽出される。セデンタリー時間に影響をおよぼしうる因子に関し検討する。

【令和5年度】

②無作為化試験の結果分析

登録を終了し、目標値提供の6か月後の歩数目標値到達率と、歩数及び他の身体活動性の指標に対する効果を評価する。

③身体活動性変化量と各因子の変化量の関係

全登録症例の中で、身体活動性変化量と、各因子の変化量の関係を検討し、身体活動性の向上に関与の強い因子の抽出おこなう。

④筋肉の量・質（位相角）と身体活動性

初年度に得られた傾向が症例数を増加させても同様の結果が確認できるかを検討し、さらに、6か月後（Visit 4）のデータを用いても同様の結果が得られるかどうかを検証する。この検証は以下の⑤⑥⑧においても同様に検討する。

⑤アイリシン・AGE と身体活動性

④と同様

⑥PROMs・マイオカインと身体活動性

④と同様

⑦CT 計測による傍脊柱筋群面積等と身体活動性（横断的検討）

傍脊柱筋面積が COPD の身体活動性を反映している報告がなされており、第 12 期本調査研究において、傍脊柱筋群のなかでも多裂筋では脊柱起立筋に比べ Type 1 線維の減少に相当する質的变化を示唆する結果が得られた。そこで多裂筋と脊柱起立筋の断面積を別個に測定し、両筋肉量と身体活動性との関連性の差を検討する。

⑧セデンタリー時間の関連因子

④と同様

⑨目標値の妥当性・有用性・継続性、自己管理アプリの有用性等の検証

第 12 期本調査研究においてインターネットを介した歩数自己管理アプリを作成したが、今回の無作為化試験の介入群において、目標値提供とアプリ使用に対するアンケート調査を実施し、その結果を分析する。

（記載番号は研究目的内の番号と対応）

5 研究成果

【令和 4 年度】

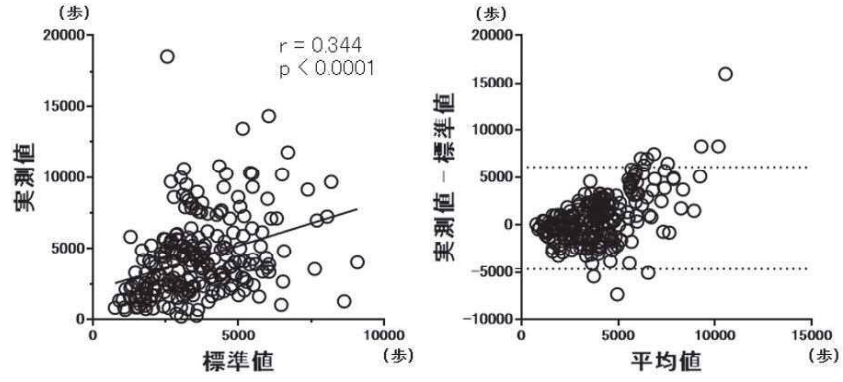
①簡易歩数予測式の妥当性検証

対象患者は COPD 患者 227 名（男性 213 名）、年齢 73.1 ± 6.7 歳、FEV1 %pred 62.7 ± 20.9 %であった。簡易予測式から算出された歩数標準値と歩数実測値は、有意な相関関係を示したが（ $r=0.344$, $p<0.0001$ ）、Bland-Altman Plots では加算誤差は認めないものの比例誤差を認めた。歩数実測値が 6500 歩未満の患者を対象にすると加算・比例ともに誤差は認めなかった。さらに、簡易予測式と詳細予測式で算出した歩数標準値の間で有意な相関関係を認めた（ $r=0.657$, $p<0.0001$ ）。

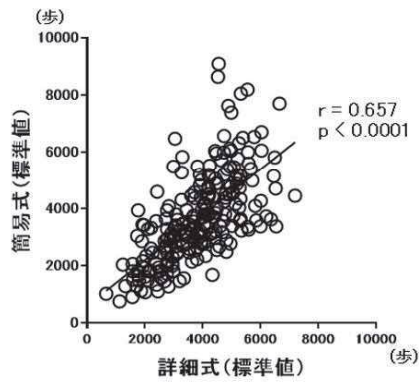
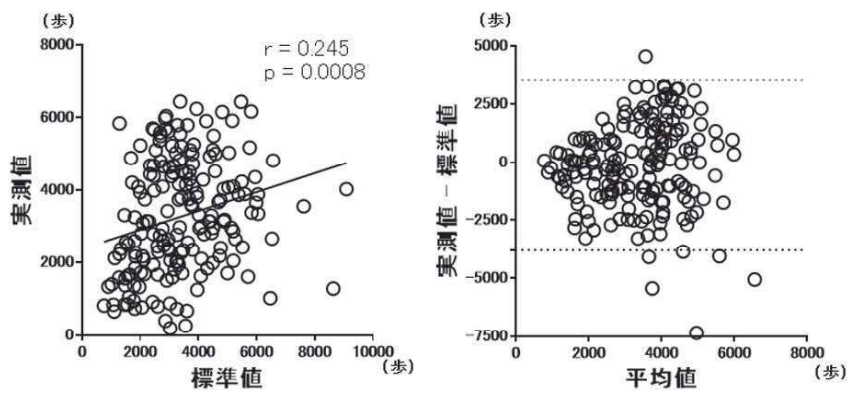
患者背景

性別 (M/F)	213/14
年齢	73.1 ± 6.7
喫煙歴 (pack-year)	64.2 ± 66.5
BMI	22.5 ± 3.4
COPD病期 (1/2/3/4)	54/110/48/15
mMRC (0/1/2/3/4)	51/108/42/24/2
IC (L)	2.22 ± 0.56
FVC (L)	3.28 ± 0.78
FVC %pred (%)	99.6 ± 19.5
FEV1 (L)	1.64 ± 0.60
FEV1 %pred (%)	62.7 ± 20.9
FEV1/FVC (%)	49.7 ± 13.2
HADS不安スコア	3.3 ± 2.6
HADSうつスコア	4.3 ± 3.1

実測値と標準値の比較（全症例）



実測値と標準値の比較（実測歩数<6500）



②無作為化試験の倫理審査と患者登録の開始

症例登録を開始し、2023年1月16日時点で、目標登録者数78名（片群39名）に対し同意取得81名、割付実施済者69名、3ヶ月後データ回収済患者7例の状態にあり、登録は順調に進み目標登録患者数に達している。

目標登録者数	78名
同意取得済	81名
ランダム化実施者	69名
介入群	35名
コントロール群	34名
3か月後データ取得済	7名
6か月後データ取得済	0名

(2023年1月16日現在)

④筋肉の量・質（位相角）と身体活動性

2022年10月までで40名（男性37名）の患者が登録され、ベースラインの検査が収集できたため、このデータを用いて④⑤⑥⑧の検討を行なった。歩数、 ≥ 3.0 METsの活動時間は、年齢、mMRC、呼吸機能、位相角などと相関を認めたが、1.0-1.5 METsの時間は位相角とのみ相関を認めた。さらに位相角と関連する因子について重回帰分析を用いて検討すると、年齢、%FEV1、1.0-1.5 METsの時間が関連因子として抽出された。上下肢筋肉量（上肢と下肢の平均値）はICのみと相関を認めた。

患者背景

年齢	75 \pm 7.05
性別 (M/F)	37/3
喫煙 Pack-years	58.9 \pm 44.4
Stage I/II/III/IV, n	7/25/6/2
mMRC scale (0/1/2/3/4)	10/17/6/7/0
CAT	10.4 \pm 7.09
呼吸機能	
IC (L)	2.14 \pm 0.45
FEV1 (L)	1.71 \pm 0.55
FEV1/FVC (%)	55.7 \pm 10.5
%FVC (L)	90.6 \pm 18.3
FEV1%pred (%)	66.3 \pm 18.9

各種パラメータの相関	歩数		3METs以上		1~1.5METs	
	r	p	r	p	r	p
年齢	-0.372	0.020	-0.393	0.013	0.247	0.130
pack year	-0.232	0.156	-0.257	0.115	0.023	0.891
mMRC	-0.365	0.023	-0.502	0.001	0.151	0.358
CAT	-0.171	0.299	-0.259	0.111	0.039	0.816
IC	0.085	0.605	0.223	0.172	-0.281	0.083
%FVC	0.241	0.143	0.447	0.004	-0.281	0.083
%FEV 1	0.279	0.086	0.501	0.001	-0.211	0.197
上肢筋量	0.083	0.630	0.176	0.304	-0.251	0.140
下肢筋量	0.141	0.411	0.177	0.303	-0.094	0.584
位相角	0.533	0.001	0.542	0.001	-0.525	0.002
AGE	-0.193	0.240	-0.095	0.565	-0.127	0.440
歩数	-	-	0.836	<0.001	-0.208	0.204
3METs以上	0.836	<0.001	-	-	-0.277	0.087
1~1.5METs	-0.208	0.204	-0.277	0.087	-	-
PROMS-D	-0.342	0.033	-0.231	0.196	0.150	0.362
基本チェックリスト1~20計	-0.214	0.190	-0.305	0.084	-0.08	0.636
基本チェックリスト1~25計	-0.185	0.261	-0.414	0.017	-0.001	0.996
MOCA-J	0.232	0.180	0.330	0.074	-0.041	0.814

位相角と各種因子の相関

	r	p
年齢	-0.569	<0.001
pack year	-0.197	0.271
MRC	-0.340	0.053
CAT	-0.264	0.138
IC	0.485	0.004
%FVC	0.521	0.002
%FEV1	0.551	<0.001
上肢筋量	0.378	0.030
下肢筋量	0.170	0.344
AGE	-0.037	0.837
歩数	0.542	0.001
3METs以上	0.533	0.001
1~1.5METs	-0.525	0.002
PROMS-D	-0.231	0.196
基本チェックリスト1~20計	-0.305	0.084
基本チェックリスト1~25計	-0.414	0.017
MOCA-J	0.330	0.074

3METs・歩数・pack year・PROMS-DはSpearmanの相関係数、
その他はPearsonの相関係数

重回帰分析 (Stepwise法)

	β	p
年齢	-0.405	0.003
%FEV1	0.405	0.002
1.0-1.5 METs	-0.298	0.024

上下肢筋量と各種因子との相関

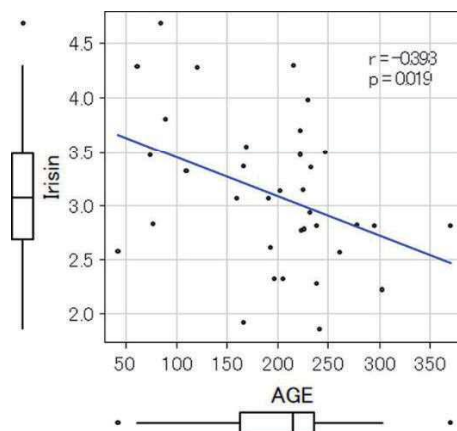
	r	p
年齢	-0.080	0.638
pack year	0.047	0.781
MRC	-0.189	0.263
CAT	-0.179	0.290
IC	0.741	<0.001
%FVC	0.290	0.081
%FEV1	0.157	0.352
位相角	0.237	0.184
AGE	-0.126	0.457
歩数	0.113	0.511
3METs	0.195	0.255
1~1.5METs	-0.143	0.404
PROMS-D	-0.146	0.388
基本チェックリスト1~20計	-0.076	0.653
基本チェックリスト1~25計	-0.247	0.141
MOCA-J	0.231	0.189

3METs・歩数・pack year・PROMS-DはSpearmanの相関係数
 その他はPearsonの相関係数

⑤アイリシン・AGE と身体活動性

今回の検討では、アイリシン・AGE とともに身体活動性のどの因子とも相関はみられなかった。一方、アイリシンと AGE は有意な相関関係を示した ($r=-0.393$, $p=0.019$)。

	r	p
Irisin vs ≥ 2.0 METs	-0.053	0.755
Irisin vs ≥ 3.0 METs	0.026	0.878
Irisin vs 1.0-1.5 METs	0.224	0.183
Irisin vs SMI	0.089	0.611
Irisin vs FEV1	-0.037	0.833
Irisin vs 年齢	0.106	0.545
AGE vs 1.0-1.5 METs	-0.133	0.454
AGE vs SMI	-0.159	0.360
AGE vs 年齢	-0.185	0.287



⑥PROMs・マイオカインと身体活動性

PROMsのうちmMRC（息切れ）、PROMS-D（フレイル）、MoCA-J（認知機能）は身体活動性と関連がみられたが、KCL、CATとは関連がみられなかった。また、身体活動性を強度によりDaily lifeとActive lifeに層別化すると、mMRCとPROMS-Dの増加は強度に関わらず身体活動性低下と関連し、MoCA-J低下はActive lifeの身体活動性低下と関連を示した。

	variables	Univariate correlation analysis (ρ)	p value	Model 1	p value	Model 2	p value
CAT							
Daily life	1-1.5METs		n.s				
	2METs以上		n.s				
	3METs以上		n.s				
Active life	Total-EX		n.s				
	歩数		n.s				
mMRC							
Daily life	1-1.5METs		n.s				
	2METs以上	-0.48	$p < 0.005$	-0.42	$p < 0.01$	-0.42	$p < 0.01$
	3METs以上	-0.50	$p < 0.005$	-0.42	$p < 0.01$	-0.42	$p < 0.01$
Active life	Total-EX	-0.50	$p < 0.005$	-0.41	$p < 0.01$	-0.41	$p < 0.01$
	歩数	-0.36	$p < 0.05$		n.s		
PROMS-D							
Daily life	1-1.5METs		n.s				
	2METs以上	-0.53	$p < 0.0005$	-0.53	$p < 0.001$	-0.53	$p < 0.001$
	3METs以上	-0.54	$p < 0.0005$	-0.54	$p < 0.0005$	-0.55	$p < 0.0005$
Active life	Total-EX	-0.53	$p < 0.001$	-0.54	$p < 0.0005$	-0.54	$p < 0.001$
	歩数	-0.34	$p < 0.05$	-0.33	$p < 0.05$	-0.33	$p < 0.05$
MoCA-J							
Daily life	1-1.5METs		n.s				
	2METs以上		n.s				
	3METs以上	0.35	$p < 0.05$	0.29	0.08		
Active life	Total-EX	0.37	$p < 0.05$	0.31	0.05	0.30	0.06
	歩数		n.s				

Daily life is defined as physical activity 1-1.5METs and 2METs. Other physical activity is defined as Active life. Univariate correlation analysis: Spearman's rank correlation coefficient. Model 1: adjusted by age. Model 2: adjusted by age and BMI

Daily lifeの低下している患者群 (2METs以上の活動時間が全体の下位1/4)の予測能				
	AUC	cut off	sensitivity	specificity
mMRC	0.59	3	0.40	0.86
PROMS-D	0.75	1	0.80	0.66
Active lifeの低下している患者群 (EX1.5未満)の予測能				
	AUC	cut off	sensitivity	specificity
mMRC	0.73	3	0.50	0.90
PROMS-D	0.72	1	0.70	0.62
MoCA-J	0.71	20	0.50	0.96

 : Sensitivity or Specificity value ≥ 0.7 is defined as significant.

マイオカインパネルでは 16 項目中 8 項目において検出可能であり、GDF-15 のみが強度に関わらず身体活動低下に関連がみられ、身体活動性低下している患者の予測能に優れていた。

マイオカイン測定結果

Myokine	Concentration	Measurable/Total
Harmful molecule		
FABP3 (pg/ml)	2564 (1758-3884)	40/40
GDF-15 (pg/ml)	1215 (877-1609)	40/40
Osteonectin (ng/ml)	762 (338-1587)	26/40
IL-6 (pg/ml)	—	3/40
Myostatin/GDF-8 (pg/ml)	—	2/40
Fractalkine/CX3CL1 (pg/ml)	—	3/40
Protective molecule		
BDNF (pg/ml)	21728 (12564-33620)	40/40
Oncosttin M (pg/ml)	4.9 (1.4-13.4)	33/40
Epo (pg/ml)	3518 (3021-4434)	28/40
Follistatin-like Protein 1 (pg/ml)	4396 (3617-5843)	25/40
FGF-21 (pg/ml)	94 (48-225)	20/40
IL-15 (pg/ml)	—	4/40
Osteocrin/Musclin (pg/ml)	—	4/40
Irisin (pg/ml)	—	1/40
Apelin (pg/ml)	—	1/40
LIF (pg/ml)	—	0/40

Data are presented as median (IQR, interquartile) unless otherwise stated

マイオカインと身体活動性の関連

		GDF-15					
Physical activity		Univariate correlation analysis(ρ)	p value	Model 1	p value	Model 2	p value
Daily life	1-1.5METs		n.s.				
	2METs以上	-0.32	p<0.05		n.s.		
Active life	3METs以上	-0.49	p<0.005	-0.34	p<0.05	-0.34	p<0.05
	Total-EX 歩数	-0.49 -0.48	p<0.005 p<0.005	-0.33 -0.36	p<0.05 p<0.05	-0.33 -0.36	p<0.05 p<0.05

Daily life is defined as physical activity 1-1.5METs and ≥2METs. Other physical activity is defined as Active life. Univariate correlation analysis: Spearman's rank correlation coefficient. Model 1 : adjusted by age. Model 2 : adjusted by age and BMI

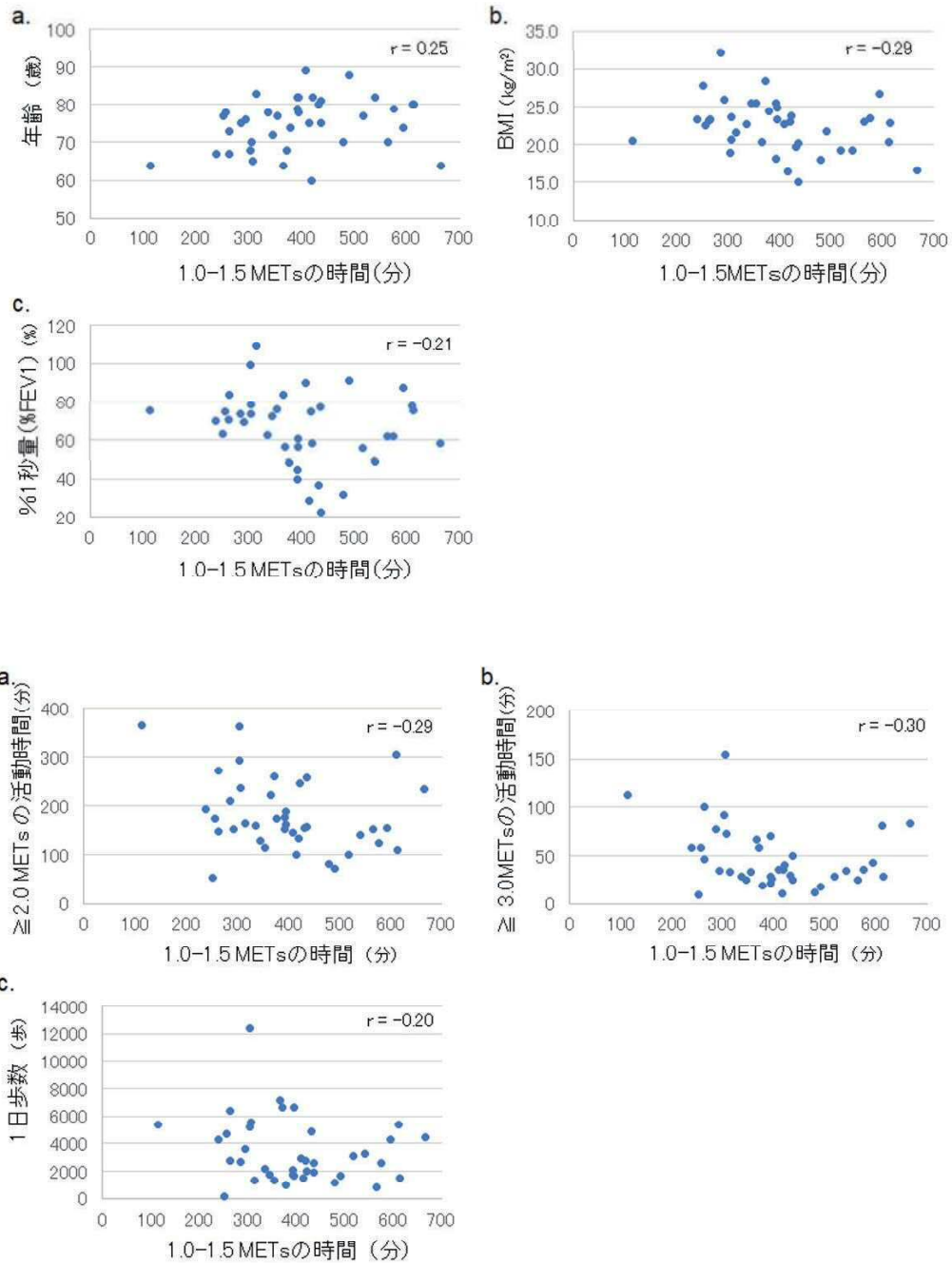
GDF-15の身体活動性低下予測能

Daily lifeの低下している患者群 (2METs以上の活動時間が全体の下位1/4)の予測能			
AUC	cut off	sensitivity	specificity
0.57	1167	0.70	0.52
Active lifeの低下している患者群 (EX1.5未満)の予測能			
AUC	cut off	sensitivity	specificity
0.76	1360	0.70	0.76

: Sensitivity or Specificity value ≥ 0.7 is defined as significant.

⑧セデンタリー時間の関連因子

今回の症例数では、セデンタリー時間に有意に関連を認める因子は乏しかったが、高齢者・低BMI・低呼吸機能・低歩数・低身体活動性の患者群では延長の傾向がみられた。



(記載番号は研究目的内の番号と対応)

6 考察

【令和4年度】

COPD 患者に対する歩数簡易予測式は、別コホートにおいて妥当性が、詳細予測式との間で再現性が認められ、目標値設定のツールとしての信頼性が確認できた。無作為化試験は順調に登録が進んでおり、次年度にはその結果を明らかにできると考えられた。

目標の約半数の症例における横断的検討ではあるが、以下の可能性を示すことができた。筋肉の質を示す指標である位相角が年齢以外に呼吸機能を反映し、身体活動性よりもセデンタリー時間を良く反映する可能性が判明した。簡易に測定可能な位相角は、COPD の活動状態を推測しうる一つの指標となる可能性が示唆された。今回の症例数ではアイリシンと身体活動性との関連性は示せなかったが、皮膚 AGE 自家発光値はアイリシン濃度を類推できる可能性が示唆された。PROMs では、フレイルは Daily life から Active life の身体活動性低下のスクリーニング検査として、息切れは Daily life から Active life の身体活動性低下の確定診断検査として、認知機能低下は Active life の身体活動性低下の確定診断検査として有用な可能性があり、マイオカインでは、GDF-15 が Daily life から Active life の身体活動性低下のスクリーニング検査として、また Active life の確定診断検査として有用である可能性が示唆された。セデンタリー時間から見た検討については、症例数を増加させ更なる検討が必要と考えられた。

	PROMS		Myokine	
	Screening	Diagnosis	Screening	Diagnosis
Daily life	PROMS-D	mMRC	GDF-15	-
Active life	PROMS-D	mMRC MoCA-J	GDF-15	GDF-15

7 次年度に向けた課題

次年度には、無作為化試験の結果を集積し分析する。現時点で目標登録数に達しており、Visit 4 の計測をウインドウ期間内の早い時期に実施できれば、次年度内に結論が得られることが予測される。逆に、Visit 4 の計測がウインドウ期間内の遅い時期になれば、次年度中には全症例の結果が得られない可能性があり、その場合は中間報告とならざるを得ないため、可能な限り早期の計測を目指す。

位相角、アイリシン・AGE、PROMs・マイオカイン、セデンタリー時間に関しては、興味深い結果が認められてはいるが、今年度は40例と症例数が少なかつたため、次年度では全登録症例（81例）で再検討を行なう。また Visit 4 のデータを用いて同様の検討を行い、再現性がみられるかどうかについても検証する。

身体活動性変化量と各因子の変化量の関係、傍脊柱筋群面積と身体活動性の関係（横断的検討）、目標値提供と自己管理アプリの評価等に関しては今年度検討できておらず、次年度に実施する。

8 期待される成果の活用の方向性

COPD 患者の活動性維持・向上を目的として、第 12 期本調査研究で歩数予測式の作成と、予測式より算出される歩数標準値と歩数実測値を用いた歩数目標値の設定方法の開発を行ったが、その妥当性、有用性の検証はまだ不十分であった。これに対し、簡易歩数予測式の妥当性に関しては本年度の検討において検証することができた。これに加え、現在進行中の無作為化並行群間試験で目標値提供の有用性が確認されるならば、歩数標準値と歩数実測値より設定される歩数目標値の提供が、COPD 患者の身体活動性向上のための重要な手段のひとつとなる根拠を示すことができると考えられる。このことは、COPD の長期管理の上で極めて重要とされているにも関わらず明確な手段がまだ存在しない身体活動性維持・向上に対して、具体的な対応策の提示につながる可能性が考えられ、意義は大きいと考える。なお、今回の一連の研究では心機能の影響が調整因子に含まれていないため、将来的には心機能の因子を含めた検討方法を模索することも重要であると考えられる。

一方、身体活動性がなぜ COPD 患者の予後の最大の関与因子であるかについては明らかではないが、筋肉ならびに筋肉から産生されるマイオカインが大きな役割を担っていることが推察されている。第 12 期本調査研究では、マイオカインの中でもアイリシン、GDF-11 に関する検討を行なった。今回は、網羅的に調査する目的で 16 種類のマイオカインを測定し、8 種類が検出可能であった。40 例での横断的検討では、GDF-15 が身体活動性と関連する結果がみられたが、次年度に身体活動性の変化量とマイオカインの変化量との関連を調査し、身体活動性低下と予後との関係に係わる要因の一端を明らかにすることを目指す。

身体活動性は、精度を高めるために加速度計を装着した客観的評価法が推奨されている。しかし、これは患者にとって面倒なため装着忘れも多々みられ、かえってその精度が低下する事態も生じうる。より負担が少なく身体活動性の状態を把握するために、BIA を用いた位相角、皮膚 AGE 自家発光測定、PROMs など簡易に測定できる指標で身体活動性や筋肉の状態を予測出来るならば、実用性が高まると考えられる。今回の結果では、位相角は年齢、呼吸機能、セデンタリー時間を、AGE はアイリシンを反映し、特定の PROMs や GDF-15 が身体活動性低下のスクリーニングや確定診断に有用な可能性も示唆されている。これらを明確にすることで、身体活動状態をより簡易に評価しうる体制の構築につながると思われる。

第 12 期本調査研究において、目標値自動計算アプリと同時に自己管理アプリを作成した。第 13 期調査研究では、介入群において目標値提供とともに自己管理アプリの使用を推奨し、目標値の妥当性・有用性・継続性と、自己管理アプリの有用性等に対するアンケートを行い、問題点と有用性を検証する。この結果に基づき問題点を改良し、より患者フレンドリーなアプリへと改良することで、多くの COPD 患者にとって有用で効果的な自己管理ツールの構築につながることを期待できる。

【学会発表・論文】

1. Azuma Y, Minakata Y, Kato M, Tanaka M, Murakami Y, Sasaki S, Kawabe K, Ono: Validation of simple prediction equations for step count in Japanese patients with chronic obstructive pulmonary disease. J Clin Med 11: 5535, 2022