

分野：Ⅱ COPDに関する調査研究

調査研究課題名：① COPD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は、別コホートにおいても詳細歩数予測式との比較においても妥当性が確認された。

歩数目標値提供の6か月後の効果を評価する無作為化並行群間試験を実施し、主要評価項目の6か月後の歩数目標値達成率（目標達成できた患者割合）では群間で有意差は認めなかった。しかし、副次評価項目の歩数目標到達率（患者個々の目標値に対する実測値の割合）、歩数変化量、 ≥ 3.0 METsの時間の変化量、3か月後の歩数変化量においては、介入群で有意な高値が確認され、両群間での歩数変化量の中央値の差は752.4歩でありMCIDに達した。

横断的検討において、歩数、 ≥ 3.0 METsの時間はmMRCと位相角、 1.0 - 1.5 METsの時間は位相角のみが関連因子として抽出された。一方、位相角は、年齢、上肢骨格筋指数、 1.0 - 1.5 METsの時間が有意な関連因子として抽出された。アイリシンは身体活動性との間で明らかな相関関係は認めなかったが、皮膚AGE値との間で相関傾向が確認された。身体活動性を強度によりDaily lifeとActive lifeに層別化すると、PROMsではmMRC、PROMS-D、行動制限、CAT、KCLが、マイオカインではGDF-15、BDNF、FABP3がスクリーニングあるいは診断に有用であると考えられた。セデンタリー時間は、呼吸機能、位相角、脊柱起立筋面積、多裂筋面積と相関がみられ、層別解析ではセデンタリー時間の長い集団においては、低体重・低BMI・低呼吸機能・CAT高値・PROMS-D高値であることが確認された。

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 誠悟（国立病院機構和歌山病院）

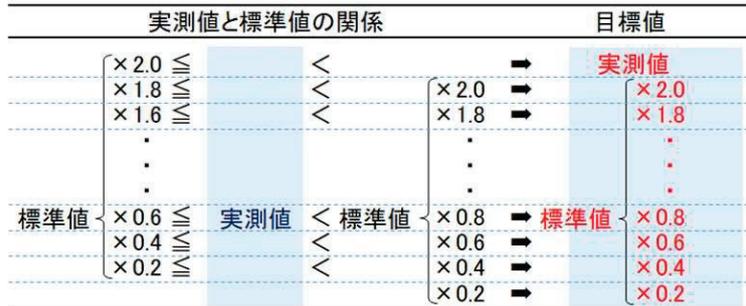
2 研究目的

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。

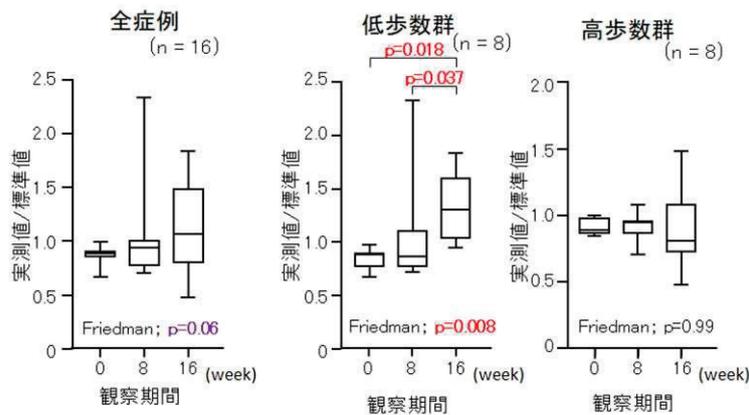
簡易歩数予測式

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

[年齢(歳), mMRC(score), IC(L)]



※ 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	-

従来の報告では、カウンセリングの効果は 3-4 か月の短期的には認められても、6 か月以上の長期的には効果は明らかではない。そこで今回の第 13 期調査研究においては、①歩数目標値提供の 6 か月後の身体活動性に対する有用性検証を目的として、多施設共同非盲検無作為化並行群間試験を実施する。同時に、身体活動性と、②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、③皮膚自家発光測定を用いた皮膚終末糖化産物 (Advanced Glycation End Products: AGE) 値、④患者報告アウトカム尺度 (patient reported outcome measures: PROMs) およびマイオカイン (網羅的)、⑤CT 計測による傍脊柱筋群面積との関係を、ベースラインの値を用いて横断的に検討する。また、⑥1.0-1.5 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する。

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。

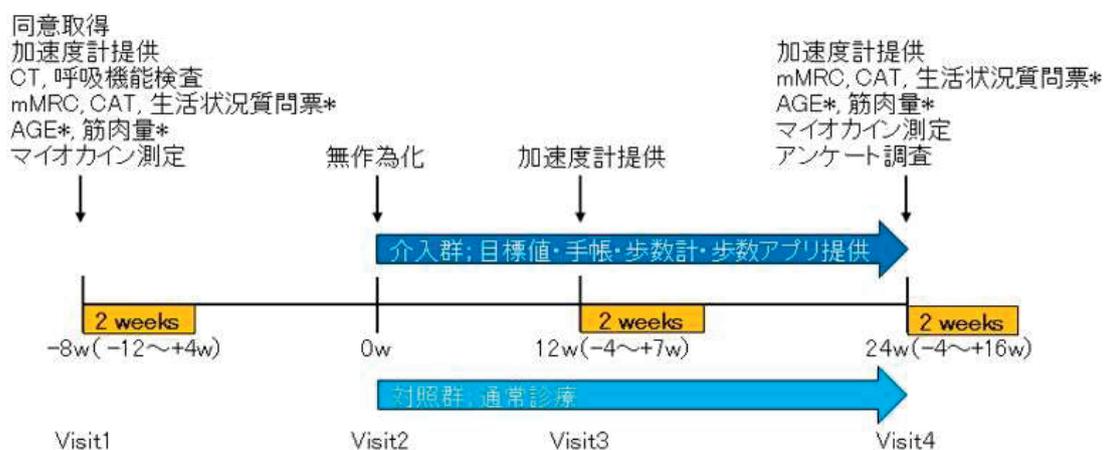
②無作為化試験の倫理審査と患者登録の開始

対照群と介入群（歩数目標値提供群）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実施する。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 施設から登録を行う。

visit 1 で同意取得とともに、胸部 CT、呼吸機能検査、mMRC、CAT COPD Assessment Test (CAT)、PROMs の聴取、AGE、筋肉量と位相角測定、マイオカイン測定用血清採取を行う。さらに、日頃と変わらない生活状態でのベースラインの身体活動性を加速度計で計測する。加速度計は 2 週間計測後返送してもらい、ベースラインの歩数計測と目標値を計算し、無作為化による振分けを行う。無作為化はベースラインの歩数と FEV1 %pred の値で群間調整をかけ UMIN のシステムを利用して行う。

visit 2 において無作為化の振分け結果を対象者に伝え、対照群の患者に対しては、文書を用いて身体活動性向上の重要性の教育を行い、介入群の患者に対しては、身体活動性向上の重要性の教育に加え患者個々の歩数目標値を提供し目標を超えることを目指すよう指導する。3 か月後(visit 3)と 6 か月後(visit 4)においても 2 週間の加速度計による身体活動性計測を行い、visit 4 には、mMRC、CAT、PROMs の聴取、AGE、筋肉量と位相角測定、マイオカイン測定用血清採取、また、患者自己管理アプリの有用性に対するアンケート調査を行う (図)。

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) を起床時から就寝時まで 2 週間装着し、そのうち雨天、特別活動実施日、装着時間が 8 時間未満の日は再現性が確保し難い不適切日として除外する。さらに、有効日が 3 日以上得られた症例における有効データの平均値を用いて身体活動性の各指標の値を決定する。



③各因子と身体活動性の関連性（中間解析）

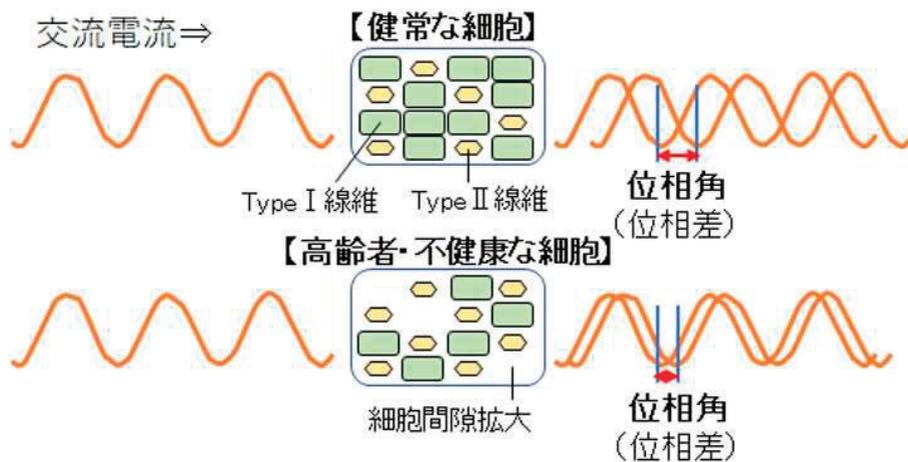
初年度の10月までに登録された患者の visit 1 でのデータを用い、記録された患者データを用い、筋肉の量と質（位相角）、アイリシンおよび AGE、PROMs およびマイオカイン（網羅的）などと身体活動性との関係を検討する。また、1.0-1.5 METs で計測されるセデンタリー時間について、その関与因子について検討する。

①歩数目標値提供の6か月後の身体活動性に対する有用性検証

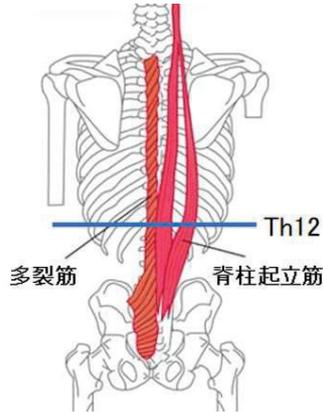
主要評価項目を6か月後の歩数目標達成率（目標値達成患者割合）とし、副次評価項目として、6か月後の歩数目標到達率（患者個々の目標値に対する実測値の割合）、歩数変化量、 ≥ 3.0 METs の時間の変化量、1.0-1.5 METs の時間の変化量、マイオカイン等の変化量、3か月後の上記各指標の変化量とし、対照群と介入群との間での差を比較する。

②筋肉の量と質（位相角）、③アイリシン・AGE、④PROMs・マイオカイン、⑤CT計測による傍脊柱筋群面積と身体活動性（横断的研究）

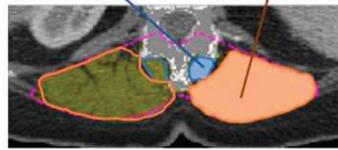
主に分担研究者が中心となり、ベースラインの値を用いて横断的に検討する。上下肢筋肉量と位相角、アイリシンと皮膚 AGE 値、PROMs、15種マイオカインパネルと GDF-15 ELIASA キットを用いた網羅的マイオカイン測定、CT上の傍脊柱筋群を脊柱起立筋と多裂筋に分けてCT上の断面積を測定し、各々の身体活動性との関係を検討する。



皮膚AGE自家発光測定



傍脊柱筋群
多裂筋面積 脊柱起立筋面積



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			
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
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
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されますか	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. 18~20の合計			
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)以前は薬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

⑥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対し、身体活動性の指標とは別にその関与因子を検討する。

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2次利用して検証する。予測式から算出された歩数標準値と歩数実測との再現性の検証と、簡易予測式および詳細予測式から算出された歩数標準値の関係の検証を行う。

②無作為化試験の倫理審査と患者登録の開始

初年度に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。振分けののち最終データ収集まで最短で6か月、最長で11か月必要のため、目標患者数である78症例に対し2023年2月までに Visit 2（振分け）を実施し、2023年8月中に全データが収集できる状態を目指す。

③各因子と身体活動性の関連性（中間解析）

初年度に登録された患者データを用い、筋肉の量と質（位相角）、アイリシンおよび AGE、PROMs およびマイオカイン（網羅的）などと身体活動性との関係、また、1.0-1.5 METs の時間に対する関与因子についての検討の中間解析を行う。

【令和5年度】

①歩数目標値提供の6か月後の身体活動性に対する有用性検証

対照群と介入群との間で、6か月後の身体活動性に差がみられるかどうかを検証する。主要評価項目を6か月後の目標達成率（目標値達成患者割合）とし、副次評価項目として、6か月後の歩数を含めた身体活動性各指標ならびにマイオカイン等の変化量、3か月後各指標の変化量とし両群間で比較する。

②筋肉の量と質（位相角）と身体活動性

位相角は、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や位相角と身体活動性の関連を検討する。

③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を反映し上昇する AGE 値について、身体活動性との関連を検討する。

④PROMs・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種用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、身体活動性におけるマイオカインの関与を検討する。

⑤CT計測による傍脊柱筋面積と身体活動性

傍脊柱筋面積が身体活動性と関連するとの報告はみられるが、傍脊柱筋には脊柱起立筋と多裂筋が含まれている。第12期本調査研究にて、COPD患者における脊柱起立筋と多裂筋における筋疲労特性に差がみられることを確認したが、今回はCTでのそれぞれの筋の断面積（筋肉量を反映）が身体活動性との関係にどのような差がみられるかを検証する。

⑥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。

5 研究成果

【令和4年度】

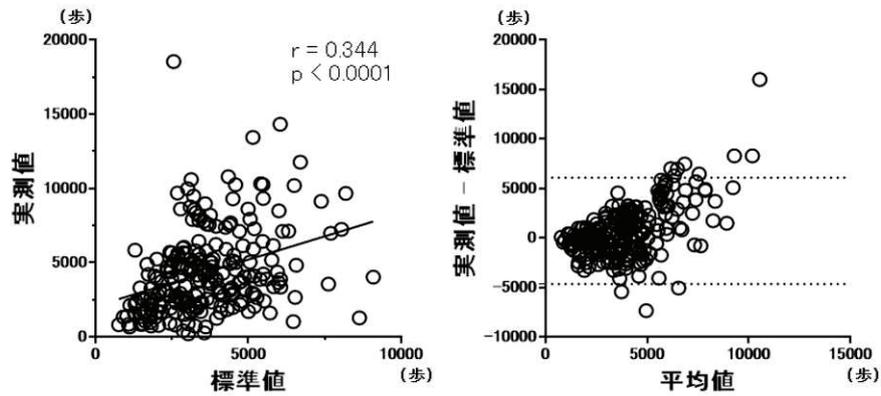
①簡易歩数予測式の妥当性検証

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（ $r=0.657$, $p<0.0001$ ）。

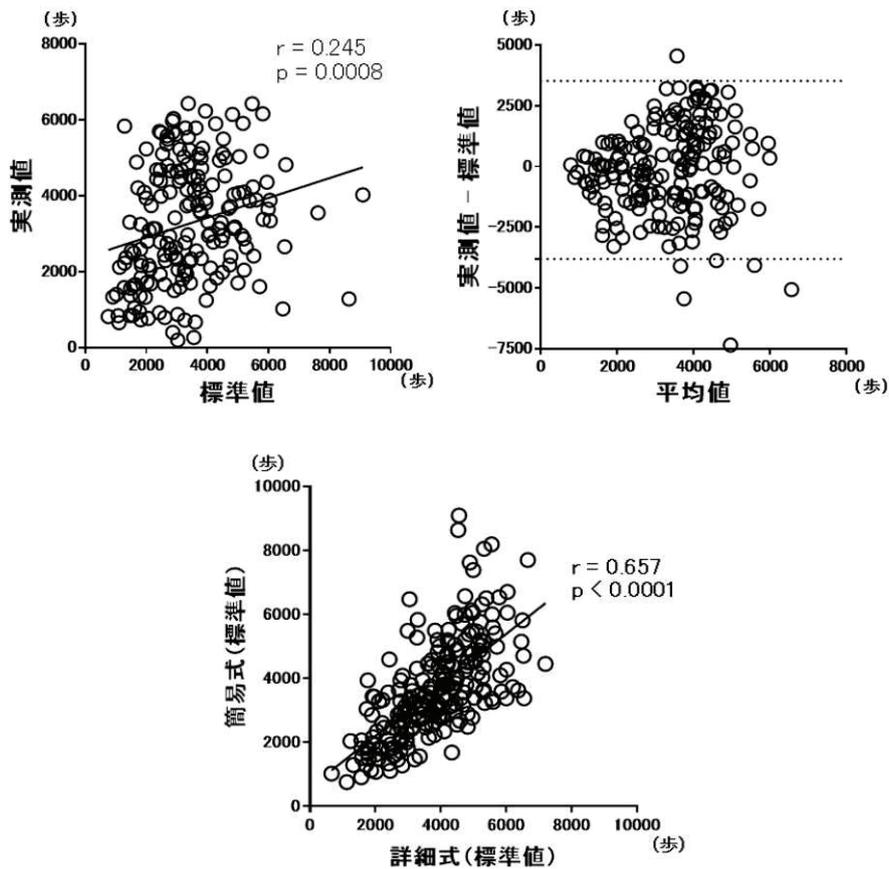
患者背景

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

合計 81 名より同意取得がなされ、同意撤回の 1 名を除く 80 名に対し予定通り 2023 年 2 月までに visit 2（無作為化）が実施できた。

③各因子と身体活動性の関連性（中間解析）

中間解析である程度の傾向はみられたが、令和5年度に全例を用いて分析を行ったため、中間解析の結果は省略する。

【令和5年度】

①歩数目標値提供の6か月後の身体活動性に対する有用性検証

無作為化振分けを実施した80例のうち、最終介入群38例、対照群35例が解析対象となった。解析対象患者の全例では、年齢74.3±6.9歳、FEV1 %pred 66.6±20.4%であり、背景因子は両群間で差はみられなかった。主要評価項目の6か月後の目標達成率は、介入群52.6%、対照群34.3%でp=0.157と介入群で高い傾向はみられたが有意差には至らなかった。副次評価項目では、6か月後の目標到達率、歩数変化量、3.0 METsの時間の変化量、3か月後の歩数の変化量において介入群で有意な高値が確認された。特に6か月後の歩数の変化量に関しては、介入群で350.3歩増加、対照群で402.1歩減少と、両群間で752.4歩の差がみられ、MCIDとされる600歩 [Demeyer H. PLoS One 2016]を上回った。6か月後のマイオカイン等に関しては、GDF-15、FABP-3、アイリシンにおいて介入群で有意な増加効果が確認された。ただし、全症例でのこれら3種のマイオカインの変化量は歩数の変化量との間で明らかな相関関係は確認できなかった。

患者背景

	全例	介入群	対照群	p 値
年齢(歳)	74.3±6.9	73.7±7.3	74.9±6.5	0.430
性別(M/F)	70/3	37/1	33/2	0.604
身長(cm)	165.4±6.2	166.1±5.9	164.6±6.4	0.309
体重(kg)	61.9±9.5	62.9±9.1	60.9±10.0	0.374
BMI(kg/cm ²)	22.6±2.9	22.8±3.0	22.4±2.8	0.567
喫煙歴(pack·year)	56.8±34.3	50.1±25.3	64.7±41.7	0.280
呼吸機能				
IC(L)	2.15±0.44	2.18±0.41	2.12±0.48	0.571
FVC(L)	3.09±0.70	3.18±0.69	2.99±0.71	0.234
%FVC(L)	91.1±19.4	92.3±20.1	89.7±18.7	0.565
FEV1(L)	1.75±0.58	1.77±0.58	1.73±0.58	0.789
FEV1 %pred (%)	66.6±20.4	66.5±20.3	66.8±20.8	0.942
FEV1/FVC (%)	55.9±11.1	54.9±10.9	57.0±11.2	0.420
mMRC	1.1±1.1	1.2±1.1	1.0±1.1	0.353
CAT	9.2±5.9	8.3±5.9	10.1±5.7	0.213
同居者(有/無)	66/7	36/2	30/5	0.249
職業(有/無)	30/43	19/19	11/24	0.153

歩数目標達成率（目標値達成患者割合）

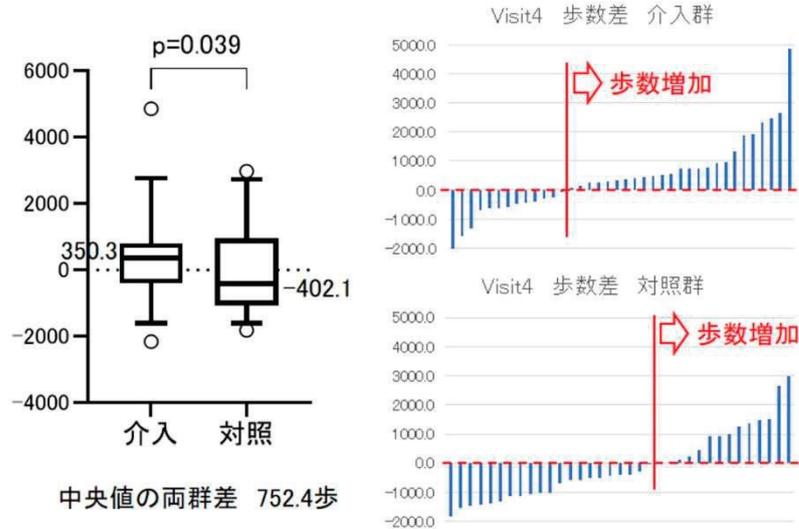
	6か月後	達成(人)	未達成(人)	計(人)	達成率(%)
介入群		20	18	38	52.6
対照群		12	23	35	34.3
計		32	41	73	43.8

p = 0.157 (χ²乗検定)

身体活動性指標変化量の群間差

因子	介入群			対照群			群間差 p値
	n	median	25%ile/75%ile	n	median	25%ile/75%ile	
6か月後							
到達率	38	101.0	85.8/118.5	35	87.3	70.6/111.9	0.014
歩数	38	350.3	-405.4/801.9	35	-402.1	-1063.0/943.2	0.039
≥3.0 METs	38	4.90	-5.03/17.65	35	-2.00	-9.70/8.20	0.049
≥2.0 METs	38	6.25	-16.50/35.05	35	-5.60	-33.90/21.40	0.178
METs·hr	38	0.270	-0.360/1.148	35	-0.140	-0.540/0.500	0.075
1.0-1.5 METs	38	16.65	-87.13/101.70	35	6.80	-67.10/34.00	0.365
2426/29009							
-3411/12180							
3か月後							
到達率	40	101.5	79.35/124.0	37	85.6	72.75/109.4	0.076
歩数	40	164.5	-345.2/987.6	37	-188.0	-729.1/314.4	0.048
≥3.0 METs	40	2.15	-8.90/10.63	37	0.20	-7.75/8.40	0.225
≥2.0 METs	40	-0.95	-21.88/16.88	37	-0.30	-22.50/16.60	0.744
METs·hr	40	0.125	-0.520/0.918	37	0.000	-0.455/0.445	0.175
1.0-1.5 METs	40	-25.10	-88.90/38.70	37	-8.80	-63.05/50.20	0.621

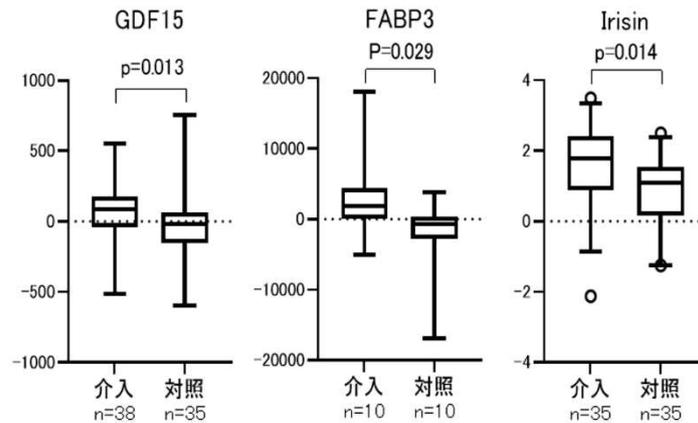
6か月後の歩数変化量



6か月後のマイオカイン等の変化量

因子	介入群			対照群			p値
	n	median	25%ile/75%ile	n	median	25%ile/75%ile	
mMRC	38	0	-0.25/0	35	0	0/1	0.201
CAT	38	1	-0.25/5.25	35	2	0/6	0.571
PROMS-D	38	0	0/0	35	0	0/0	0.263
AGE	37	18	-21/47	35	16	-22/64	0.786
位相角	36	-0.10	-0.20/0.10	32	-0.1	-0.275/0.0	0.375
骨格筋指数	36	0.075	-0.12/0.26	35	0.06	-0.16/0.20	0.469
GDF-15	38	84.8	-37.9/173.8	35	-18.2	-154.8/61.5	0.013
BDNF-15	10	10254	2426/29009	10	8596	-3411/12180	0.353
Osteonectin	9	43.6	-18.4/126.2	10	-57.2	-112.4/233.5	0.243
FABP-3	10	1847	46.9/4460	10	-7.7.4	-2845/426	0.029
FSTL-1	6	18281	6954/29818	7	25950	16091/26714	0.731
Oncostatin M	8	7.61	-5.15/13.7	9	-3.34	-8.33/61.9	0.815
FGF-21	10	27.75	-364.3/313.0	8	122.4	-42.4/608.2	0.464
Irisin	35	1.79	0.89/2.41	35	1.08	0.16/1.55	0.014

6か月後のマイオカインの変化量 (群間差を有する因子のみ)



②筋肉の量と質（位相角）と身体活動性

無作為化振分けを実施した80例のうち、78例がvisit 1の有効データとして解析対象となり、年齢74.4±6.6歳、FEV1 %pred 66.4±20.1%、COPD病期（I/II/III/IV）は15/48/10/5であった。以下の④⑤⑥⑦の検討においても同一対象患者のデータを分析に用いた。

歩数、≥3.0 METsの時間、1.0-1.5 METsの時間と相関する因子を抽出し、抽出された因子を用いて重回帰分析を行うと、歩数、≥3.0 METsの時間はmMRCと位相角、1.0-1.5 METsの時間は位相角のみが関連因子として抽出され、位相角は身体活動性に極めて重要な関連因子であることが明らかとなった。さらに、位相角に関し、相関係数で有意な因子を用い重回帰分析を行うと、年齢、上肢骨格筋指数、1.0-1.5 METsの時間が有意な関連因子として抽出された。位相角自身にとっては、年齢や筋肉量に加えセデンタリー時間が重要な関連因子であると考えられた。

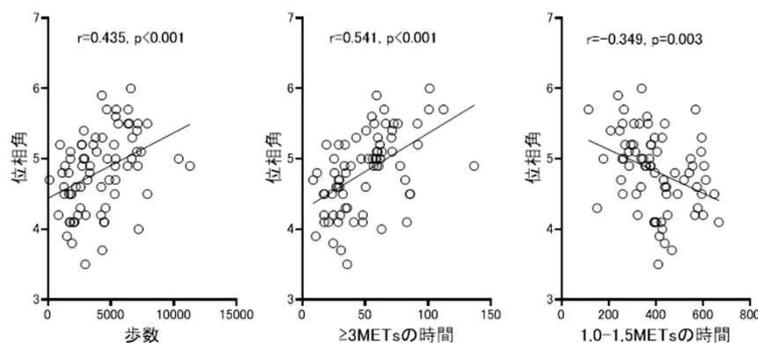
患者背景

年齢	74.4±6.6
性別 (M/F)	74/4
喫煙歴 (Pack-years)	56.6±39.4
COPD病期: I/II/III/IV (n)	15/48/10/5
mMRCスケール (0/1/2/3/4)	27/25/14/11/1
CAT	9.42±6.31
呼吸機能検査	
IC (L)	2.15±0.46
FVC %pred (%)	92.3±18.4
FEV1 (L)	1.74±0.57
FEV1 %pred (%)	66.4±20.1
FEV1/FVC (%)	55.8±10.8

身体活動性関連因子（重回帰分析）

	歩数		≥3METs		1-1.5METs	
	β	p	β	p	β	p
年齢	-	-	-0.182	0.165	-	-
喫煙歴 (pack year)	-0.153	0.132	-0.140	0.164	-	-
mMRC	-0.401	0.001	-0.295	0.013	-	-
CAT	-0.077	0.564	0.016	0.886	-	-
IC	-	-	-	-	-0.107	0.424
FVC %pred	-	-	0.052	0.738	-	-
FEV1 %pred	-	-	0.092	0.611	-0.112	0.389
上肢骨格筋指数	-	-	-0.033	0.759	-	-
位相角	0.243	0.021	0.292	0.029	-0.283	0.020

身体活動性の指標と位相角の関係



位相角に関連する因子(重回帰分析)

	β	p
年齢	-0.510	<0.001
mMRC	0.070	0.525
IC	-0.077	0.564
FEV1 %pred	0.218	0.081
上肢骨格筋指数	0.265	0.046
下肢骨格筋指数	0.007	0.958
歩数	0.188	0.181
1-1.5METs	-0.198	0.032
≥3METs	-0.037	0.701

③アイリシン・AGE と身体活動性

末梢血アイリシン濃度はセデンタリー時間ならびに身体活動性との有意な相関は認めなかった。一方、皮膚 AGE 値はセデンタリー時間との有意な相関を認めなかったものの、歩数やより高強度の活動時間と相関する傾向を示した。

末梢血アイリシン濃度が高い集団の特徴②(層別解析)

-末梢血アイリシン濃度の中央値で2群に分けて解析-

	アイリシン		P値
	低値群 (n=39)	高値群 (n=39)	
活動量1.0-1.5METs(分)	496.0 ± 120.2	385.3 ± 125.8	0.459
SMI(kg/m ²)	7.08 ± 0.98	6.98 ± 0.76	0.624
位相角	4.89 ± 0.51	4.77 ± 0.59	0.354
AGE	232.5 ± 71.7	204.2 ± 60.2	0.060
脊柱起立筋面積 (cm ²)	3215.5 ± 580.8	3063.3 ± 736.7	0.314
多裂筋面積 (cm ²)	349.7 ± 52.9	335.5 ± 81.2	0.365
歩数(歩/日)	4464.7 ± 2617.5	3961.3 ± 2570.1	0.390
エクササイズ(METs・hr)	3.3 ± 1.8	2.9 ± 1.9	0.377
活動量 ≥2.0 METs(分)	181.9 ± 74.6	188.1 ± 70.1	0.700
活動量 ≥3.0 METs(分)	64.6 ± 74.3	49.3 ± 31.0	0.238

平均 ± standard deviation (SD) T検定

AGEと各因子の相関

	AGE	
	ρ	P値
歩数(歩/日)	-0.187	0.103
エクササイズ(METs・hr)	-0.187	0.104
活動量1.0-1.5METs(分)	0.071	0.540
活動量 ≥2.0 METs(分)	-0.194	0.091
活動量 ≥3.0 METs(分)	-0.190	0.097

Spearmanの順位相関係数

④PROMs・マイオカインと身体活動性

CAT、息切れ感(mMRC)、行動回避を加味した息切れ感(PROMS-D)、息切れ関連行動制限(室内、外出時、夜間)は、いずれも日常生活(Daily life)及び活動的な生活(Active life)の活動性低下と有意に関連していた。特に、Daily lifeの活動性低下に対してはmMRC、PROMS-D、行動制限(室内、外出時、夜間)の増加はスクリーニングとして、CATが確定診断として有用であった。Active lifeの活動性低下に対して、CAT、mMRC、PROMS-D、行動制限(朝、室内、屋外、外出時、夜間)の増加はスクリーニングとして、PROMS-DとKCLの増加は確定診断として有用であった。

一方、マイオカインに関しては、測定したマイオカイン16種類のうち、8種類のマイオカインが安定して測定可能であった。GDF-15上昇がDaily lifeの、FABP3及びBDNFの増加はActive lifeの活動低下に有意に関連した。GDF-15上昇はDaily lifeの活動性低下の確定診断として、またFABP3及びBDNFの増加はActive life(歩数)の確定診断検査として有用であった。

PROMSによるDaily life活動性予測能

	Daily lifeの活動が低下している患者 (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
CAT	0.61	4	0.29	0.89
mMRC	0.65	1	0.75	0.58
PROMS-D	0.70	0	0.73	0.63
室内行動制限	0.64	4	0.96	0.30
外出時行動制限	0.64	4.6	0.75	0.58
夜間行動制限	0.61	4.5	0.93	0.27

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

PROMSによるActive life活動性予測能

	Active lifeの活動が低下している患者(EX<1.5)の予測能			
	AUC	cut off	sensitivity	specificity
CAT	0.66	13	0.84	0.46
mMRC	0.72	1	0.73	0.60
PROMS-D	0.77	0	0.73	0.73
KCL1-25	0.67	4	0.60	0.73
朝の行動制限	0.64	6	0.81	0.47
室内の行動制限	0.68	5.3	0.75	0.57
屋外の行動制限	0.66	5	0.90	0.40
外出時行動制限	0.74	3.9	0.94	0.53
夜間行動制限	0.70	5.3	0.84	0.53

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

マイオカイン測定結果

Myokine	Concentration	Measurable/Total
Harmful molecule		
FABP3 (pg/ml)	2499(1701-3453)	66/67
GDF-15 (pg/ml)	1278(920-1754)	78/78
Osteonectin (ng/ml)	486(243-816)	54/67
IL-6 (pg/ml)	---	6/67
Myostatin/GDF-8 (pg/ml)	---	6/67
Fractalkine/CX3CL1 (pg/ml)	---	10/67
Protective molecule		
BDNF (pg/ml)	21769(14707-30418)	67/67
Oncostatin M (pg/ml)	6.9(3.5-19.4)	46/67
Epo (pg/ml)	3688(3021-5554)	39/67
Follistatin-like Protein 1 (pg/ml)	5385(3814-9940)	35/67
FGF-21 (pg/ml)	76(35-149)	41/67
IL-15 (pg/ml)	---	13/67
Osteocrin/Musclin (pg/ml)	---	13/67
Irisin (pg/ml)	---	2/67
Apelin (pg/ml)	---	9/67
LIF (pg/ml)	---	5/67

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

GDF-15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	0.24	<0.05	0.25	<0.05	0.25	<0.001
	2METs以上	-0.25	<0.05		n.s.		
	3METs以上	-0.29	<0.01		n.s.		
Active life	Total-EX	-0.30	<0.01		n.s.		
	歩数	n.s.					

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

FABP3と身体活動性の関連

		FABP3					
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	n.s.					
	3METs以上	n.s.					
Active life	Total-EX	-0.26	<0.05	n.s.			
	歩数	-0.29	<0.05	-0.21	0.06	-0.22	0.06

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

BDNFと身体活動性の関連

		BDNF					
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	n.s.					
	3METs以上	n.s.					
Active life	Total-EX	n.s.					
	歩数	-0.26	<0.05	-0.28	<0.05	-0.28	<0.05

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

マイオカインによる身体活動性低下予測能

Daily lifeの活動性が低下している患者 (1-1.5METsの活動時間が全体の下位1/4)の予測能				
	AUC	cut off	sensitivity	specificity
GDF-15	0.65	892	0.40	0.85
Active lifeの活動性が低下している患者 (歩数が全体の下位1/4)の予測能				
	AUC	cut off	sensitivity	specificity
BDNF	0.66	64611	0.81	0.51
FABP3	0.66	6133	0.88	0.51

: Sensitivity or Specificity value \geq 0.7 is defined as significant.

身体活動性低下のバイオマーカーとしての有用性

	PROMS		Myokine	
	Screening	Diagnosis	Screening	Diagnosis
Daily life	mMRC PROMS-D 行動制限 (室内、外出時、夜間)	CAT	-	GDF-15
Active life	CAT mMRC PROMS-D 行動制限 (朝、室内、屋外、 外出時、夜間)	PROMS-D KCL1-25	BDNF FABP3	-

Daily life is defined as physical activity 1-1.5METs and ≥2METs. Other physical activity is defined as Active life.

⑤CT計測による傍脊柱筋群面積と身体活動性

脊柱起立筋面積、多裂筋面積分布はいずれも正規分布を示した。両筋はともに、BMI、呼吸機能、mMRC、気腫化（Goddard分類）、大胸筋面積、エクササイズと相関関係が認められた。これらに加え、脊柱起立筋面積はFVC %pred、CAT、1.0-1.5METsの時間と、多裂筋面積は年齢、≥3.0METsの時間と個別に有意な相関を認め、1.0-1.5METsの時間には脊柱起立筋が、≥3.0METsの時間には多裂筋がより強く関連している可能性が示唆された。

傍脊柱筋群断面積と各種因子

	脊柱起立筋面積			多裂筋面積		
	r	p	*	r	p	*
年齢	-0.212	0.065	*	-0.238	0.037	*
BMI	0.466	<0.001	*	0.379	0.001	*
IC	0.455	<0.001	*	0.441	<0.001	*
FEV1 %pred	0.402	<0.001	*	0.260	0.023	*
FVC %pred	0.293	0.010	*	0.190	0.098	*
mMRC	-0.298	0.009	#	-0.270	0.018	#
CAT	-0.315	0.005	#	-0.093	0.422	#
Goddard分類	-0.319	0.005	#	-0.253	0.027	#
大胸筋	0.363	0.001	*	0.436	<0.001	*
GDF-15	-0.147	0.204	#	-0.038	0.744	#
歩数	0.155	0.179	#	0.197	0.086	#
≥3METs	0.220	0.054	#	0.279	0.014	#
≥2METs	0.222	0.052	#	0.152	0.188	#
エクササイズ	0.237	0.038	#	0.284	0.012	#
1-1.5METs	-0.429	<0.001	*	-0.199	0.083	*

*: Pearsonの相関係数、#: Spearmanの順位相関係数にて解析

⑥セデンタリー時間の関連因子

セデンタリー時間は、呼吸機能 (FEV1, FEV1%)、位相角、脊柱起立筋面積と逆相関が認められた。層別解析において、セデンタリー時間が長い集団の特徴として、低体重、低 BMI、低呼吸機能、CAT 高値、PROMS-D 高値が抽出された。

ベースラインの座位時間と各因子の相関(1)

	座位時間		
	r値	p値	
年齢(歳)	0.041	0.720	*
体重(kg)	-0.186	0.104	*
喫煙歴(pack-years)	0.086	0.455	#
BMI (kg/m ²)	-0.179	0.116	*
安静時SpO2(%)	0.009	0.935	#
FVC(L)	-0.209	0.067	*
FEV ₁ (L)	-0.279	0.014	*
%FEV ₁ (%)	-0.258	0.023	*
mMRC	0.146	0.202	#
CAT*	0.150	0.189	#

ベースラインの座位時間と各因子の相関(2)

	座位時間		
	r値	p値	
上肢筋肉量(kg)	-0.181	0.119	*
下肢筋肉量(kg)	-0.126	0.280	*
位相角	-0.349	0.003	*
脊柱起立筋面積(cm ²)	-0.429	<0.001	*
多裂筋面積(cm ²)	-0.199	0.083	*
歩数(歩/日)	-0.130	0.258	#
エクササイズ(METs・hr)	-0.269	0.017	#
活動量≥2.0 METs(分)	-0.279	0.013	#
活動量≥3.0 METs(分)	-0.258	0.022	#

* Pearsonの相関係数, # Spearmanの順位相関係数にて解析

* CAT: COPD assessment test

* Pearsonの相関係数, # Spearmanの順位相関係数にて解析

座位時間が長い集団の特徴①(層別解析)

-活動量1.0~1.5METsの活動時間の中央値386.0分で2群に分けて解析-

	座位時間		P値
	短い (n=39)	長い (n=39)	
座位時間(分)	300.5 ± 64.4	492.4 ± 84.2	<0.0001
年齢(歳)	73.2 ± 6.3	75.6 ± 6.8	0.12
体重(kg)	64.1 ± 8.6	59.2 ± 10.4	<0.05
喫煙歴(pack-years)	52.9 ± 35.3	60.3 ± 43.3	0.42
BMI (kg/m ²)	23.4 ± 2.6	21.6 ± 3.0	<0.01
安静時SpO2(%)	96.4 ± 1.5	96.0 ± 1.9	0.32
FVC (L)	3.32 ± 0.56	2.83 ± 0.76	<0.05
FEV1 (L)	1.97 ± 0.43	1.50 ± 0.61	<0.001
%FEV1 (%)	96.8 ± 15.3	85.3 ± 20.8	<0.001
CAT	7.9 ± 5.3	10.9 ± 6.9	<0.05
PROMS-D #1-25	4.2 ± 3.2	6.0 ± 3.8	<0.05

平均± standard deviation (SD)

T検定

座位時間が長い集団の特徴②(層別解析)

-活動量1.0~1.5METsの活動時間の中央値386.0分で2群に分けて解析-

	座位時間		P値
	短い (n=39)	長い (n=39)	
座位時間	300.5 ± 64.4	492.4 ± 84.2	<0.0001
上肢筋肉量(kg)	5.0 ± 0.8	4.6 ± 1.0	0.11
下肢筋肉量(kg)	14.7 ± 2.0	14.4 ± 2.9	0.67
位相角	5.1 ± 0.4	4.5 ± 0.5	<0.0001
脊柱起立筋面積(cm ²)	3465.8 ± 449.3	2887.0 ± 514.4	<0.0001
多裂筋面積(cm ²)	361.3 ± 50.9	332.4 ± 58.7	<0.05
歩数(歩/日)	4672.0 ± 2853.1	3754.1 ± 2239.3	0.12
エクササイズ(METs・hr)	3.6 ± 2.0	2.6 ± 1.5	<0.05
活動量≥2.0 METs(分)	202.4 ± 74.0	171.9 ± 66.3	0.06
活動量≥3.0 METs(分)	60.1 ± 32.2	43.6 ± 23.9	<0.05

平均± standard deviation (SD)

T検定

6 考察

COPD 患者に対する歩数簡易予測式の信頼性を確認したうえで、無作為化並行群間試験を実施した。その結果、主要評価項目の歩数目標値達成率は介入群で良好な傾向がみられたが有意差には至らなかった。しかし、副次評価項目の歩数目標到達率は介入群にて有意に高値で、しかも歩数変化量も有意に高値であり群間差が 752.4 歩と MCID に達する差が認められた。従来の報告では、目標値提供は 2-3 か月では効果が見られても 6 か月以上の長期効は認められない報告がほとんどであった。今回の歩数目標設定方法は、患者の病態と現状の歩数から設定しており、しかも到達し易い目標設定方法を構築したことが長期効果につながったと考えられる。

一方で、 ≥ 3.0 METs 以上の時間の有意な延長はみられたが、1.0-1.5 METs の時間では有意な差は認めなかった。今回の様に歩数を目標とした介入では、比較的強い強度の身体活動に対しては改善効果を示すが、セデンタリー時間の短縮には効果が十分でない可能性が考えられた。セデンタリー時間に対する新たな介入方法の工夫が今後必要になると考えられる。

位相角は COPD の身体活動性に深く関与しており、簡易に測定可能で客観性が高いことより、有用な指標となる可能性が示唆された。アイリシンと皮膚 AGE 値に関しては更なる検討が必要である。PROMs や GDF-15、BDNF、FABP3 などのマイオカインは Daily life から Active life の身体活動性低下のスクリーニングあるいは確定診断検査として有用な可能性が示唆され、新たなマーカーとなる可能性が期待される。脊柱起立筋と多裂筋では身体活動性に対し異なった役割を担っている可能性が示唆された。セデンタリー時間は呼吸機能、位相角、脊柱起立筋面積などとの関連存在することから、ターゲットを絞ってその特徴の分析を進めることが可能になった。今後、これら visit 1 のデータを用いた横断研究の結果を、visit 4 のデータを用いて再現性を検証していく必要があると考える。

7 総括

第 12 期本調査研究で開発した患者個々に応じた歩数目標値設定方法を用い、歩数目標値提供の 6 か月の長期効果を検証した。主要評価項目である 6 か月後の目標達成率は、介入群で高い傾向にとどまったが、副次評価項目である、6 か月後の目標到達率、歩数変化量、3.0 METs の時間の変化量、3 か月後の歩数の変化量において介入群で有意な高値が確認された。特に 6 か月後の歩数の変化量は、両群間で 752.4 歩の差と MCID を上回る効果が確認された。さらに、GDF-15、FABP-3、アイリシンが介入群において有意な増加が確認され、歩数増加と何らかの関連が存在する可能性が推察された。しかし、全症例でのこれら 3 種のマイオカインの変化量は歩数の変化量と明らかな相関は確認できず、現時点では断定できる結果には至っていない。

今回、初めて 6 か月以上の長期にわたる歩数増加効果を確認することができた。このことは、COPD 患者にとって重要な管理目標のひとつである身体活動性の向上・維持をもたらさう一つの有用な手段となりうる可能性が考えられ、大きな成果であると考えられる。

今回の調査研究では、全解析対象症例のデータ収集が 2023 年 10 月中旬まで要したため、解析期間が 1 か月未満となり、主要評価項目と一部の副次評価項目の解析のみにとどまった。現状の結果のみでも十分有用な結果が得られたとは考えるが、横断的検討の visit 4 のデータを用いた再現性検証、自己管理アプリに対するアンケート結果の分析、歩数増加機序に関わる因子の探求など、今後まだまだ追加分析が必要であると考えられる。

8 期待される成果の活用の方向性

COPD 患者の身体活動性向上・維持は重要な管理目標のひとつとされているが、有用な具体的方法は存在せず、現実的には身体活動性を向上させるのは決して容易ではない。患者の自己管理と重症化予防を目指して、我々は第 12 期本調査研究において歩数予測式の作成と予測式から算出された歩数標準値と現状の歩数実測値を用いて、患者個々の歩数目標値の設定方法を構築した。また、この歩数目標値提供の有用性を 2 か月間のパイロット試験で確認してきた。しかし、これらはいくまで少数例で短期間のパイロット試験であったため、有用性の検証としては決して十分とはいえなかった。

今回、まず予測式の妥当性を検証したうえで、6 か月の長期に及ぶ歩数目標値提供の効果を検証し、副次評価項目ではあるものの、提供群で歩数が有意にしかも MCID に達する増加効果を確認することができた。従来、海外で報告されてきた目標値提供研究では、2-3 か月での効果はみられても 6 か月以上の効果は得られず、目標値提供の身体活動性に対する長期効果は得られ難いというのが現状であったが、これらの報告では目標値設定方法に無理があったものとする。今回我々は、患者個々に応じた、患者自身が受け入れやすい目標設定方法を構築し活用しており、それが長期効果をもたらす結果につながったものとする。

本目標設定法を普及させる指導に加えることで、COPD の身体活動性が長期的に向上あるいは維持される可能性が考えられ、増悪・重症化・死亡の減少に貢献できる可能性が考えられる。厚生労働省の健康日本 21 第 3 次（令和 6 年～17 年度）における COPD 死亡率低下という目標のためにも、歩数目標値提供をひとつの有用なツールとして活用できる可能性が考えられる。

今回の調査研究では、身体活動性がなぜ死亡の最大の危険因子であるのかを分析する目的で、16 種類のマイオカインの測定を介入前後で実施した。血清で計測可能な項目は 8 項目と少なかったが、介入群で有意に高値を示す 3 種類のマイオカインが抽出できた。しかもそのうち GDF-15 と FABP3 は、横断研究において強度別の身体活動性のスクリーニングや診断にも有用である可能性が示唆された。しかし、全症例を含めてこれらマイオカインの変化量と歩数の変化量の関係を検討すると、いずれも有意な相関関係は得られなかった。したがって、現時点ではこれらマイオカインが身体活動性と関与しているとは断言できないが、何らかの影響を与えている可能性があり、さらなる分析を進めたいと考える。

横断的研究により、非侵襲的な皮膚 AGE 値の測定は、高強度の身体活動性のバイオマーカーとなる可能性、日常行動における息切れ感を反映する PROMs や特異的マイオカインである GDF-15 が身体非活動のスクリーニングバイオマーカーとなりうる可能性、脊柱起立筋と多裂筋は異なる筋特異性を有し身体活動性に異なる形で関与している可能性、座位時間の長い COPD 患者では BMI・呼吸機能・QOL 低値で、四肢筋肉量（上肢・下肢）よりも体幹筋肉量（脊柱起立筋、多裂筋）と関連する可能性などが示唆された。これら新たな情報の再現性の検証と経時的変化に関する分析を進めることで、COPD の身体活動性向上・維持に向けた評価・治療ターゲットの絞り込みとそれに伴う新たな治療戦略の開発に結び付けることを目指したいと考える。

【学会発表・論文】

1. Azuma Y, **Minakata Y**, Kato M, Tanaka M, Murakami Y, Sasaki S, Kawabe K, Ono H: Validation of Simple Prediction Equations for Step Count in Japanese Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Clin Med.* 2022; 11(19): 5535.
2. **Minakata Y**, Azuma Y, **Sasaki S**, Murakami Y: Objective Measurement of Physical Activity and Sedentary Behavior in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Points to Keep in Mind during Evaluations. *J Clin Med.* 2023; 12(9): 3254.
3. Murakami Y, **Minakata Y**, Kato M, **Sasaki S**, Azuma Y, Kawabe K, Ono H: Determinants of Activity Phenotype in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2023; 18: 1919-1929.
4. Suzuki S, **Asai K**, Gi M, Kojima K, Kakehashi A, Oishi Y, Matsue T, Yukimatsu N, Hirata K, Kawaguchi T, Wanibuchi H: Response biomarkers of inhalation exposure to cigarette smoke in the mouse lung. *J Toxicol Pathol.* 2022; 35(3): 247-254.
5. Kawai T, **Asai K**, Miyamoto A, Yamada K, Furukawa Y, Toyokura E, Nishimura M, Sato K, Watanabe T, Kawaguchi T: Distinct contributions of muscle mass and strength stratified by nutritional status to physical activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Investig.* 2023; 61(4): 389-397.
6. Miravitlles M, **Matsunaga K**, Dreher M: Stepwise management of COPD: What is next after bronchodilation? *Ther Adv Respir Dis.* 2023; 17: 17534666231208630.
7. Murata Y, **Hirano T**, Doi K, Fukatsu-Chikumoto A, Hamada K, Oishi K, Kakugawa T, Yano M, **Matsunaga K**: Computed Tomography Lung Density Analysis: An Imaging Biomarker Predicting Physical Inactivity in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Pilot Study. *J Clin Med.* 2023; 12(8): 2959.
8. Yamaji Y, **Hirano T**, Ogawa H, Fukatsu-Chikumoto A, Matsuda K, Hamada K, Ohata S, Suetake R, Murata Y, Oishi K, Asami-Noyama M, Edakuni N, Kakugawa T, **Matsunaga K**: Utility of the Shortness of Breath in Daily Activities Questionnaire (SOBDA-Q) to Detect Sedentary Behavior in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *J Clin Med.* 2023; 12(12): 4105.
9. Nakahara Y, Mabu S, **Hirano T**, Murata Y, Doi K, Fukatsu-Chikumoto A, **Matsunaga K**: Neural Network Approach to Investigating the Importance of Test Items for Predicting Physical Activity in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Clin Med.* 2023; 12(13): 4297.
10. Tashiro H, **Takahashi K**: Clinical Impacts of Interventions for Physical Activity and Sedentary Behavior on Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Clin Med.* 2023; 12(4): 1631.