

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 身体活動性の長期維持に向けた具体的方策の探求

研究代表者：南方 良章（国立病院機構和歌山病院）

【第 14 期環境保健調査研究の概要】

第 12 期本調査研究にて、患者の 1 日総歩数標準値を算出する数式の作成、算出された標準値と現状の歩数実測値に基づく個々の歩数目標値決定方法の開発と、パイロット試験での有用性の確認を行い、第 13 期本調査研究において目標値提供の無作為化比較試験で、目標値提供群で 6 か月後に有意な歩数の増加効果を確認してきた。今回は 3 年後の身体活動性追跡調査を行うために倫理審査承認等の準備をおこなった。また、第 13 期調査研究で未実施であった分析を行った。歩数増加群では GDF-15 の変化量が有意に増加していた。アンケートでは、目標歩数はほぼ許容され、自己管理アプリも扱い難くないとの回答が多くを占めた。身体活動性には四肢筋より背部筋の関与が大きく、筋肉の質を示す位相角がより強い関連性を示した。特定の PROMs やマイオカインは身体活動性低下と特異的に関連していることが明らかとなり、COPD では多裂筋の筋疲労が生じやすく、脊柱起立筋断面積はセデントリー行動と、多裂筋断面積は中等度から強度の身体活動時間と関連が強いことが判明した。

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 患者において身体活動性は死亡の最大の危険因子とされており、身体活動性の向上を目的として歩数の増加を促すことは重要と考えられる。我々は、第 12 期本調査研究にて、年齢、mMRC、IC を利用して個々の 1 日総歩数標準値を算出する数式を作成した（歩数標準値算出式； $\text{Step count} = (-0.079 * [\text{age}] - 1.595 * [\text{mMRC}] + 2.078 * [\text{IC}] + 18.149)^3$ ）[Nakanishi M. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2019]。算出された標準値と現状の歩数実測値に基づき、個々の目標値を決定する方法を開発し、パイロット試験にてその目標値提供の有用性を確認した[Sasaki S. Adv Respir Med 2021]。さらに、第 13 期本調査研究において目標値提供の無作為化比較試験を行い、目標値提供群で 6 か月後の有意な歩数の増加効果を確認した。しかし、COPD の予後改善を考えた場合、より長期的な身体活動性維持が求められる。そこで今回は、その方策を探索する目的で、3 年後の身体活動性を評価し、初期 6 か月の目標提供の効果、6 か月の時点で身体活動性維持状況が 3 年後に及ぼす影響、3 年間で身体活動性が維持できた患者の特徴、筋肉量・質、マイオカインの変化量などを調査する。これにより、COPD 患者の身体活動性を長期間

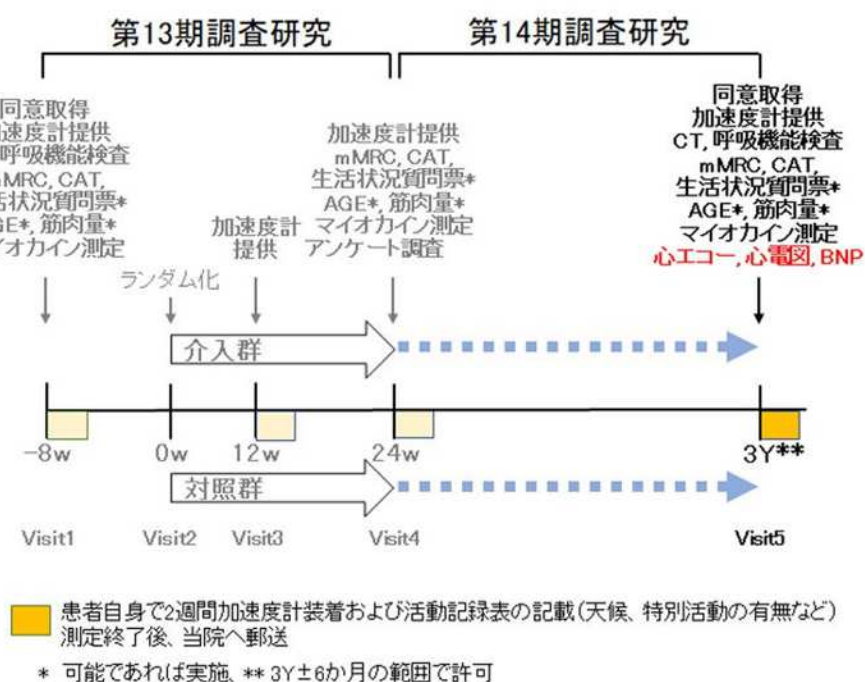
維持に関する因子の抽出と、具体的対策法の絞り込みを目指す。

また、第13期調査研究では、研究期間終了直前まで患者登録に費やしていたため、主たる解析のみしか行えず、分析しきれていない部分が多数残ってしまった。第14期調査研究の初年度には、第13期調査研究で未実施の分析を行う予定とする。

3 研究対象及び方法（令和6年度）

第13期本調査研究に登録され、無作為化割付実施（visit 2）後2年6か月から3年6か月の範囲にあり、同時に以下の登録基準を満たし、除外基準に合致しない患者を対象とする。登録基準：(1)40歳以上の安定期COPD患者、(2)気管支拡張薬吸入後のFEV1/FVC<0.7を満たす患者。除外基準：(1)酸素療法中の患者、(2)临床上明らかな気管支喘息症状を有する患者、(3)3か月以内にCOPD増悪の既往のある患者、(4)COPD以外の疾患により身体活動性が極端に抑制されている患者（神経筋疾患、重度の骨関節疾患、活動性の悪性腫瘍、急性心筋梗塞など）、(5)研究参加が困難と担当医が判断した患者。

方法：第13期調査研究において、活動の重要性指導と歩数目標値提供をおこない6か月間目標を目指した群（介入群）と活動の重要性指導のみの群（対照群）の身体活動性に及ぼす効果を比較検討し、その後は両群とも通常診療をおこなった。今回の研究では、前回のvisit 2から約3年後（3年±6か月）の時点で、同意取得、患者背景確認、身体所見、バイタルサイン、胸部CT、呼吸機能検査、mMRC息切れスコア（mMRC）、COPDアセスメントテスト（CAT）、生活状況質問票、採血（マイオカイン）、経皮的終末糖化産物（AGE）、2週間の加速度計装着と日記記録など、前回と同様の検査を実施し、同時に、心臓超音波検査、心電図、BNPを測定し、心臓の状態が身体活動性に及ぼす影響についても調査をおこなう。これにより、3年間での身体活動性の変化に影響を及ぼす因子を抽出し、身体活動性長期維持に向けた方策を探索する。



主要評価項目：3年後の歩数変化量の介入群と対照群での群間差。副次評価項目：(1)3年後の歩数以外の身体活動性指標（≥3.0 METs の時間、≥2.0 METs の時間、1.0-1.5 METs の時間、≥3.0

METs の総活動量) の変化量の群間差、(2)6 か月後と 3 年後のベースラインからの歩数変化量の相関関係、(3)6 か月後と 3 年後のベースラインからの歩数以外の身体活動性指標の変化量の相関関係、(4)3 年後の歩数の変化量とベースラインの患者関連因子との相関関係、(5)3 年後の歩数の変化量と患者関連因子の変化量との相関関係、(6)3 年後の歩数以外の身体活動性指標の変化量とベースラインの患者関連因子との相関関係、(7)3 年後の歩数以外の身体活動性指標の変化量と患者関連因子の変化量との相関関係。

第 13 期調査研究の visit 2 は、2022 年 7 月 12 日から 2023 年 2 月 15 日におこなわれたことより、3 年後は 2025 年 7 月 12 日から 2026 年 2 月 15 日となり、前後 6 か月の許容期間を含めても、登録は実質 R7 年度からとなる。従って、R6 年度は、①研究開始のための倫理審査の承認取得と臨床研究レジストリへの登録を行う。

さらに、以下の第 13 期調査研究の未処理データを分析する。②介入の有無に関わらず、6 か月で歩数増加患者と減少患者で、関連して変動する因子の調査、③歩数目標値設定や自己管理アプリ使用感等に関するアンケート結果の分析、④筋肉の量と質に着目し、身体活動性の関係の分析、⑤アイリシンと AGE に着目し、身体活動性との関連の分析、⑥PROMs とマイオカインに着目し、身体活動性の状態を予測しうる指標の探索、⑦背部筋群の中の脊柱起立筋と多裂筋の身体活動に係わる特性の差の検討、⑧セデンタリー時間に着目し、関連因子の検討。

4 研究成果（令和 6 年度）

①3 年間の追跡研究：

2024 年 11 月に国立病院機構和歌山病院倫理審査委員会の承認を得（一括審査）、2025 年 1 月に臨床研究レジストリ（UMIN）に登録した。

②歩数増加群と減少群での比較：

歩数増加群と減少群では、増加群で IC が有意に高値であったが、他の背景因子は両群間で有意差はみられなかった。歩数増加群では GDF-15 の変化量が有意に増加していた。歩数が増加している患者では上腕周囲径が増加しており、1.0-1.5 METs の時間が延長している患者では mMRC および CAT はむしろ改善していた。

患者背景

	全例	歩数増加群	歩数減少群	p 値
年齢 (歳)	74.3±6.9	73.3±6.9	75.4±6.8	0.965
性別 (M/F)	70/3	38/1	32/2	0.595
身長 (cm)	165.4±6.2	166.1±5.9	164.5±6.4	0.268
体重 (kg)	61.9±9.5	63.8±8.5	59.8±10.3	0.079
BMI (kg/cm ²)	22.6±2.9	23.0±2.2	22.1±3.5	0.167
喫煙歴 (pack・year)	56.8±34.3	54.9±28.7	53.9±42.4	0.371
呼吸機能				
IC (L)	2.15±0.44	2.28±0.39	2.00±0.46	0.005
FVC (L)	3.09±0.70	3.24±0.61	2.92±0.76	0.052
%FVC (L)	91.1±19.4	93.6±18.5	88.1±20.2	0.253
FEV1 (L)	1.75±0.58	1.85±0.55	1.64±0.60	0.120
FEV1 %pred (%)	66.6±20.4	68.7±17.9	64.2±23.1	0.355
FEV1/FVC (%)	55.9±11.1	56.4±10.1	55.4±12.2	0.693
mMRC	1.1±1.1	1.2±1.1	1.0±1.1	0.697
CAT	8.7±5.6	9.7±6.2	10.1±5.7	0.464
同居者 (有/無)	66/7	34/5	32/2	0.438
職業 (有/無)	30/43	18/21	12/22	0.475

歩数増加群と減少群における GDF-15

	歩数増加群	歩数減少群	p値
N	39	34	
ベースライン値			
歩数(歩)	3860.7±2412.4 2996.6 (1808.8, 5410.6)	4523.8±2639.5 4042.0 (2678.1, 6126.0)	0.273
GDF-15 (pg/ml)	1342.3±569.2 1256.5 (915.7, 1741.9)	1483.2±823.5 1224.7 (898.4, 1654.7)	0.83
変化量			
歩数(歩)	1062.3±1020.6 752.1 (350.2, 1432.5)	-825.7±532.2 -634.7 (-1272.5, -432.9)	<0.001
GDF-15 (pg/ml)	60.4±214.6 50.6 (-21.8, 167.8)	-29.6±239.8 -63.7 (-132.6, 98.3)	0.019

mean±SD と median (IQR)で表記。正規検定には D' Agostino and Pearson 検定を、群間差はMann-Whitney U検定を用いた。

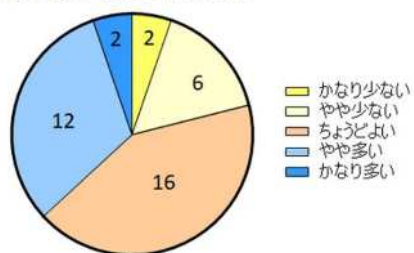
その他身体活動性指標の変化量と各因子の変化量

	△Step		△≥3.0METs		△≥2.0METs		△Ex		△1.0-1.5METs	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
△mMRC	-0.019	0.871	0.062	0.601	0.063	0.596	0.107	0.370	-0.241	0.040
△CAT	0.041	0.732	0.144	0.223	0.172	0.147	0.165	0.163	-0.264	0.024
△PROMS-D	0.024	0.842	0.007	0.953	0.129	0.276	0.012	0.918	-0.215	0.067
△AGE	0.045	0.705	-0.002	0.984	-0.122	0.306	0.005	0.965	0.009	0.942
△PhA	0.136	0.269	0.149	0.224	0.032	0.795	0.148	0.229	-0.030	0.809
△SMI	0.214	0.076	0.008	0.944	0.003	0.980	0.016	0.896	0.028	0.821
△SMI Upper	0.237	0.049	0.119	0.326	0.067	0.584	0.124	0.305	0.119	0.326
△SMI Lower	0.177	0.143	-0.022	0.856	0.016	0.893	-0.017	0.887	-0.005	0.966

③アンケート結果分析：

目標歩数が多いと回答した患者が 37%にみられたが、有用でないと回答したのは 16%のみであった。また自己管理アプリが難しいと回答した患者は 26%のみであった。自己評価の活動時間は加速度計による計測時間より約 60 分長く評価されていた。

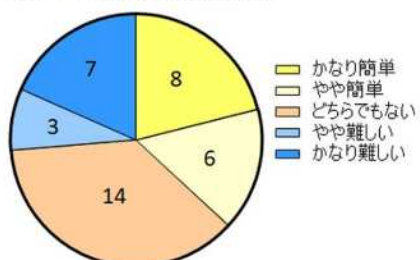
①目標歩数はどう感じたか



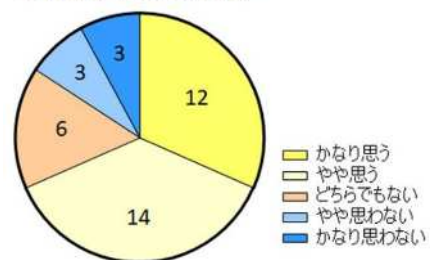
②歩数記録は大変か



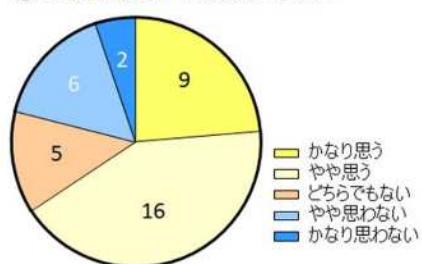
③アプリ使用法は簡単か



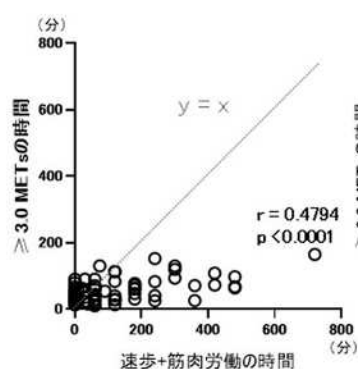
④目標値提供は有用か



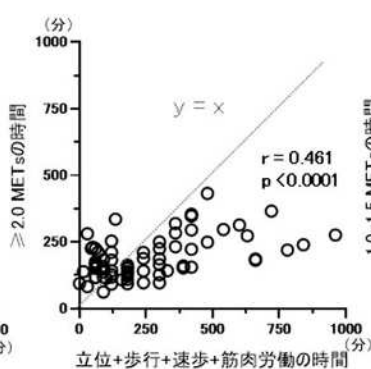
⑤目標到達を1年継続は可能か



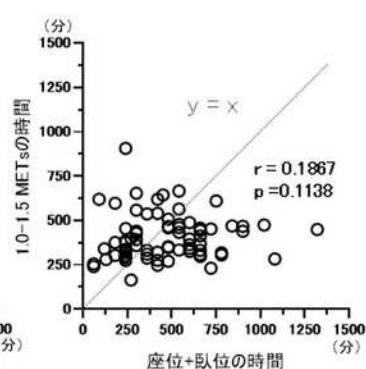
≥3.0 METsの時間



≥2.0 METsの時間



1.0-1.5 METsの時間



④筋肉の量と質：

下肢骨格筋指数や大胸筋断面積は身体活動性の指標とは相関せず背部筋群断面積が≥3.0 METsの時間や1.0-1.5 METsの時間と相関した。しかし、位相角は身体活動性のすべての指標と強い相関関係を示した。重回帰分析では、歩数や≥3.0 METsの時間はmMRCと位相角が独立した関連因子であり、1.0-1.5 METsの時間は評価した関連因子の中では背部筋断面積と位相角が強い関連因子であった。

患者背景

年齢	74.3 ± 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
PMCSA	3482.0 ± 709.9
DSMCSA	3124.4 ± 672.3

相関係数

	歩数		≥3METs		1-1.5METs	
	r	p	r	p	r	p
年齢	-0.192	0.092	-0.321	0.004	0.039	0.737
喫煙歴 (pack year)	-0.292	0.001	-0.231	0.042	0.072	0.530
mMRC	-0.526	<0.001	-0.478	<0.001	0.137	0.230
CAT	-0.301	0.007	-0.298	0.008	0.140	0.221
IC	0.123	0.285	0.162	0.156	-0.242	0.033
FVC %pred	0.175	0.126	0.227	0.045	-0.149	0.193
FEV1 %pred	0.218	0.056	0.280	0.013	-0.259	0.022
上肢骨格筋指数	0.164	0.161	0.238	0.040	-0.190	0.102
下肢骨格筋指数	0.118	0.306	0.148	0.197	-0.108	0.347
PACSA	0.188	0.102	0.197	0.088	-0.177	0.123
DMGCSA	0.162	0.157	0.257	0.023	-0.469	<0.001
位相角	0.435	<0.001	0.533	<0.001	-0.342	0.003

重回帰分析

	歩数		≥3METs		1-1.5METs	
	β	p	β	p	β	p
年齢	-	-	-0.184	0.163	-	-
喫煙歴 (pack year)	-0.153	0.132	-0.135	0.187	-	-
mMRC	-0.401	0.001	-0.302	0.013	-	-
CAT	-0.077	0.564	0.019	0.863	-	-
IC	-	-	-	-	-0.046	0.736
FVC %pred	-	-	0.044	0.779	-	-
FEV1 %pred	-	-	0.097	0.595	-0.128	0.319
上肢骨格筋指数	-	-	-0.018	0.880	-	-
PMCSA	-	-	-	-	-	-
DMGCSA	-	-	-0.041	0.741	-0.250	0.058
位相角	0.243	0.021	0.306	0.030	-0.173	0.185

⑤アイリシンと AGE :

介入による AGE の変化は確認できなかった。アイリシンは歩数と同様に介入により有意に上昇した。

	末梢血アイリシン濃度			末梢血アイリシン濃度	
	p	P値		p	P値
年齢(歳)	0.16	0.161	SMI(kg/m ²)	0.060	0.606
体重(kg)	0.029	0.801	位相角	-0.103	0.387
喫煙歴(pack-years)	-0.002	0.986	皮膚AGE	-0.162	0.16
BMI(kg/m ²)	0.003	0.975	脊柱起立筋面積(cm ²)	-0.101	0.394
安静時SpO ₂ (%)	0.057	0.62	多裂筋面積(cm ²)	-0.0924	0.437
FVC(L)	-0.080	0.482	歩数(歩/日)	-0.135	0.237
FEV ₁ (L)	0.0002	0.998	エクササイズ(METs・hr)	-0.0932	0.417
%FEV ₁ (%)	-0.0124	0.915	活動量1.0-1.5METs(分)	-0.007	0.951
mMRC	0.166	0.145	活動量≥2.0 METs(分)	-0.0153	0.894
CAT*	0.0155	0.893	活動量≥3.0 METs(分)	-0.979	0.394

* CAT: COPD assessment test

Spearmanの順位相関係数にて解析

* 活動量1.0-1.5 METsは、座位行動の時間を反映する。
Spearmanの順位相関係数

各因子変化量の群間差

	V1→V4
	p値
Step(歩数)	0.039
MVPA(活動量≥3.0 METs(分))	0.084
ST(活動量1.0-1.5METs(分))	0.364
Irisin(ng/ml)	0.028
皮膚AGE	0.94

セデンタリー時間(ST)、中高強度活動(MVPA)
両群間のパラメータの変化をMann-Whitney U検定を用いて検討

⑥PROMs とマイオカイン

多変量 ROC 曲線の結果、特定の PROMs やマイオカインは身体活動性低下と特異的に関連していることが明らかとなった。

身体活動性の低下との関連

	1-1.5METs		≥2METs		≥3METs		Total-PA		歩数	
	ρ	p value	ρ	p value	ρ	p value	ρ	p value	ρ	p value
PROMs										
mMRC	n.s.		-0.4	0.0005	-0.46	<0.0001	-0.46	<0.0001	-0.47	<0.0001
PROMs-D	n.s.		-0.44	0.0001	-0.43	0.0001	-0.43	0.0002	-0.43	0.0002
SOBDAQ-食事	n.s.		n.s.		n.s.		n.s.		n.s.	
SOBDAQ-室内	n.s.		0.34	0.0049	0.3	0.014	0.3	0.015	0.27	0.031
SOBDAQ-屋外	n.s.		0.26	0.026	0.31	0.0082	0.3	0.011	0.24	0.041
SOBDAQ-外出	n.s.		0.37	0.0012	0.43	0.0001	0.43	0.0001	0.31	0.0070
SOBDAQ-朝	n.s.		0.25	0.036	0.3	0.011	0.3	0.010	0.23	0.049
SOBDAQ-夜	n.s.		0.31	0.0082	0.33	0.0042	0.33	0.0038	0.32	0.0064
CAT	n.s.		-0.3	0.0098	-0.29	0.013	-0.28	0.015	-0.27	0.022
KCL	n.s.		-0.34	0.0029	-0.46	<0.0001	-0.48	<0.0001	-0.34	0.0034
マイオカイン										
GDF-15	0.26	0.024	-0.24	0.041	-0.29	0.012	-0.3	0.010		n.s.
FABP3		n.s.		n.s.		n.s.		n.s.	-0.29	0.024
BDNF	-0.26	0.048		n.s.		n.s.		n.s.	-0.28	0.032

身体活動性低下の診断能(単変量 ROC)

	1-1.5METs				≥2METs				≥3METs				Total-PA				歩数			
	AUC	感度	特異度	cut off	AUC	感度	特異度	cut off	AUC	感度	特異度	cut off	AUC	感度	特異度	cut off	AUC	感度	特異度	cut off
PROMs																				
mMRC	0.52				0.66	0.58	0.76	2	0.7	0.84	0.43	1	0.74	0.60	0.74	2	0.78	0.94	0.45	1
PROMs-D	0.56				0.69	0.63	0.70	1	0.73	0.68	0.72	1	0.76	0.73	0.71	1	0.74	0.71	0.71	1
SOBDAQ-食事	0.51				0.53				0.57				0.53				0.47			
SOBDAQ-室内	0.52				0.64	0.29	0.96	3	0.67	0.56	0.77	5	0.68	0.57	0.75	5	0.61	0.25	0.94	3
SOBDAQ-屋外	0.56				0.57				0.67	0.61	0.68	5.5	0.66	0.40	0.88	4.67	0.58			
SOBDAQ-外出	0.54				0.65	0.58	0.74	4.5	0.75	0.53	0.96	3.75	0.74	0.53	0.93	3.75	0.63	0.35	0.95	3
SOBDAQ-朝	0.57				0.59				0.63	0.42	0.83	5.67	0.66	0.47	0.83	5.67	0.58			
SOBDAQ-夜	0.52				0.61	0.26	0.94	4.33	0.69	0.58	0.76	5.67	0.71	0.53	0.84	5	0.62	0.41	0.82	5
CAT	0.55				0.61	0.32	0.89	16	0.68	0.42	0.87	15	0.67	0.47	0.86	15	0.59			
KCL #1-25	0.53				0.55				0.65	0.68	0.65	5	0.68	0.73	0.64	5	0.61	0.59	0.61	5
マイオカイン																				
GDF-15	0.67	0.78	0.53	1299.5	0.63	0.95	0.35	921.2	0.61	0.89	0.33	921.2	0.59				0.60	0.88	0.32	921.2
FABP3	0.49				0.51				0.63	0.76	0.50	6168.3	0.59				0.66	0.86	0.51	6168.3
BDNF	0.61	0.85	0.46	59160	0.55				0.55				0.58				0.69	0.79	0.60	73713

AUC ≥0.6 は蛍光色を付し、濃い色ほど数値が高いことを示す。感度あるいは特異度が ≥ 0.7 を有意と定義し、赤字で記載。

身体活動性低下の診断能(多変量 ROC)

活動強度	使用した変数 (PROMs / マイオカイン)	AUC (感度/特異度)
1-1.5METs	GDF-15, BDNF	0.80 (0.92/0.67)
≥2METs	PROMs-D, 室内 / GDF-15	0.79 (0.88/0.61)
≥3METs	mMRC, PROMs-D, 外出, 夜 / GDF-15	0.82 (0.79/0.88)
Total-PA	PROMs-D, 外出, 夜	0.78 (0.80/0.74)
歩数	mMRC, 外出 / BDNF	0.86 (0.86/0.80)

感度あるいは特異度が≥ 0.7を有意と定義し、赤字で記載

⑦背部筋群断面積

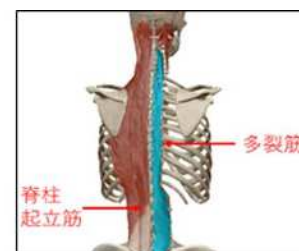
COPD では多裂筋の筋疲労が生じやすく、多裂筋断面積は中等度から強度の身体活動時間と、脊柱起立筋断面積はセデンタリー行動と関連が強いことが判明した。

背部筋断面積測定データ



脊柱起立筋断面積
(ESMCSA)

多裂筋断面積
(MMCSA)



患者識別番号	脊柱起立筋断面積(mm²)		多裂筋断面積(mm²)	
	右	左	右	左
N-01	1552.33	1365.56	141.93	147.84
N-02	1285.23	1351.27	155.23	166.08
N-03	1362.11	1432.09	136.01	142.92
N-04	1082.69	1158.08	125.67	145.87
N-05	1221.66	1408.44	135.52	137.00
N-07	1438.49	1620.83	211.91	188.25
N-08	1526.71	1557.26	209.44	259.71
Y-01	1057.00	1048.15	168.32	163.19
N-09	1861.32	1654.84	155.73	168.04
N-10	1588.80	1454.27	161.15	157.20
N-11	1567.12	1698.69	191.70	188.25
Y-02	1751.72	1756.39	185.57	194.90
N-12	1268.47	1310.37	137.49	142.92
N-13	1522.76	1549.87	160.16	178.40
N-14	1860.82	1866.75	152.28	149.32
N-15	1387.74	1703.32	137.99	123.69
Y-04	1986.26	2100.96	214.95	209.34
N-16	1563.18	1587.81	145.38	143.40
N-17	1513.40	1461.66	209.93	211.42
Y-05	1518.60	1542.85	141.28	170.18
N-19	1697.71	1580.42	174.45	176.92
Y-06	2185.68	2010.27	174.85	183.16
Y-07	1675.34	1614.53	216.76	220.92
N-20	1903.70	1986.00	171.50	188.74
N-21	1863.79	1894.83	171.50	175.43

Y-08	1463.62	1314.88	169.45	178.08
Y-09	2079.05	1722.36	207.95	207.95
Y-10	1891.61	1837.06	190.23	204.69
Y-11	1672.47	1668.27	185.99	170.09
O-01	1089.69	954.31	163.08	131.43
N-23	1765.22	1867.24	153.26	164.60
N-24	2164.40	2279.71	195.15	218.31
Y-12	1710.70	1910.73	211.21	209.82
Y-13	1696.24	1789.96	143.61	158.99
Y-14	1765.72	1868.76	199.56	208.42
Y-15	1811.88	1558.70	138.01	167.39
O-03	1604.28	1749.36	152.58	174.63
O-04	1647.78	1501.45	174.52	163.64
S-01	1708.45	1619.67	143.46	152.34
S-02	1435.50	1496.09	178.47	173.52
S-03	1589.73	1436.60	182.88	150.93
S-04	1494.44	1483.42	197.75	197.20
O-05	1454.53	1505.97	148.13	137.15
N-25	1512.42	1574.01	186.28	167.06
S-05	1258.59	1129.37	178.67	164.20
S-06	1242.73	1064.53	190.33	211.78
O-07	1232.42	1384.76	116.02	119.14
S-07	1141.90	1193.13	172.41	136.06
S-08	1801.75	1757.82	177.61	178.84

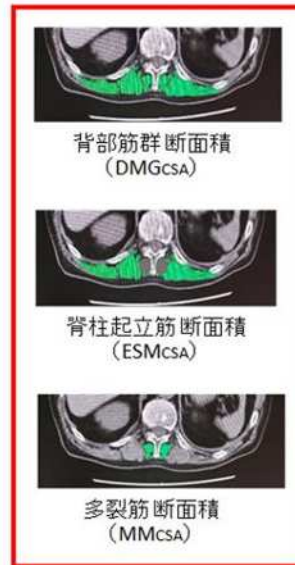
S-09	1136.94	1206.35	175.17	186.18
Y-17	2245.50	2324.77	199.83	220.75
Y-18	1890.21	2205.87	191.17	203.75
Y-20	1778.52	1939.63	161.33	161.58
O-08	1597.66	1712.50	140.63	135.15
O-09	2130.07	1851.18	183.59	188.68
S-10	1161.71	1387.41	169.16	157.95
S-11	1880.50	2122.80	224.00	252.68
S-12	1297.23	1171.10	179.02	194.45
N-26	1673.07	1615.41	178.40	219.29
N-27	1676.02	1426.18	179.38	194.66
N-28	1677.02	1770.64	149.81	160.16
N-29	1445.39	1434.06	142.42	137.99
N-30	1244.82	1314.31	137.00	147.35
W-01	1502.84	1484.14	161.07	148.49
O-10	1814.39	1853.45	195.28	212.59
O-11	1736.62	1975.42	227.75	225.09
O-12	1622.80	1400.99	172.86	168.46
O-13	1424.21	1650.00	138.28	127.74
W-02	1779.95	1565.20	199.52	207.40
S-13	1861.76	1751.67	197.79	185.66
S-14	1378.18	1473.38	181.27	168.46
S-15	1646.70	1689.52	190.53	178.45
S-16	1639.29	1681.35	146.27	130.84
O-14	1650.14	1964.00	242.64	237.81
O-15	937.50	944.14	143.75	157.81

患者背景

Table 2. Patient's characteristics -2

	n=77
Age	74.3 ± 6.6
Sex (M/F)	73/4
Smoking history (Pack-years)	57.1 ± 39.5
GOLD stage I/II/III/IV, (n)	14/48/10/5
mMRC scale (0/1/2/3/4)	27/25/13/11/1
CAT	9.51 ± 6.31
Pulmonary function	
IC (L)	2.15 ± 0.46
FEV1 (L)	1.72 ± 0.56
FEV1/FVC (%)	55.6 ± 10.8
FVC %pred (%)	90.6 ± 18.7
FEV1 %pred (%)	65.9 ± 19.8
DMG _{CSA} (mm ²)	3527.2 ± 590.8
ESM _{CSA} (mm ²)	3180.2 ± 560.9
MM _{CSA} (mm ²)	347.0 ± 56.4
PM _{CSA} (mm ²)	3115.2 ± 675.9
Step count (steps)	4211.8 ± 2606.4
≥3.0 METs (min)	52.1 ± 29.5
1.0-1.5 METs (min)	395.5 ± 122.5

Data are mean ± standard deviation. mMRC, modified Medical Research Council; CAT, chronic obstructive pulmonary disease assessment test; IC, inspiratory capacity; FEV1, forced expiratory volume in one second; FVC, forced expiratory volume; FVC %pred, forced vital capacity percent of predicted value; FEV1 %pred, forced expiratory volume in one second percent of predicted value; DMG_{CSA}, Cross-sectional area of dorsal muscle group; ESM_{CSA}, cross-sectional area of elector spine muscles; MM_{CSA}, cross-sectional area of multifidus muscles; PM_{CSA}, cross-sectional area of pectoralis muscles; METs, metabolic equivalents.

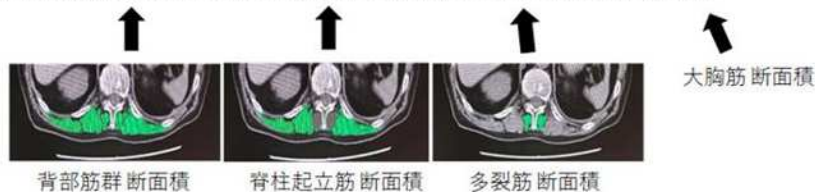


筋肉群の断面積と身体活動性の関係

Table 3. Correlation between physical activity and cross-sectional area of muscles

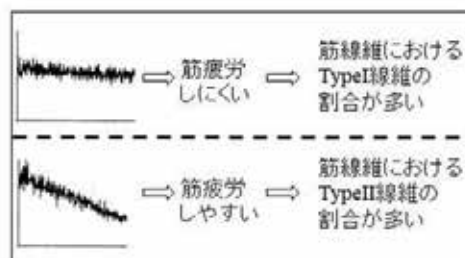
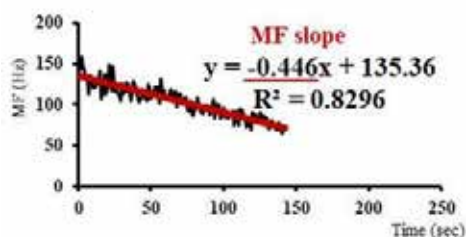
	DMG _{CSA}		ESM _{CSA}		MM _{CSA}		PM _{CSA}	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Step count	0.169	0.141	0.155	0.179	0.197	0.086	0.188	0.102
≥3.0 METs	0.245	0.032*	0.220	0.054	0.279	0.014*	0.197	0.087
1.0-1.5 METs	-0.426	<0.001*	-0.429	<0.001*	-0.199	0.083	-0.177	0.123

Abbreviations: DMG_{CSA}, Cross-sectional area of dorsal muscle group; ESM_{CSA}, cross-sectional area of elector spine muscles; MM_{CSA}, cross-sectional area of multifidus muscles; PM_{CSA}, cross-sectional area of pectoralis muscles; METs, metabolic equivalents.

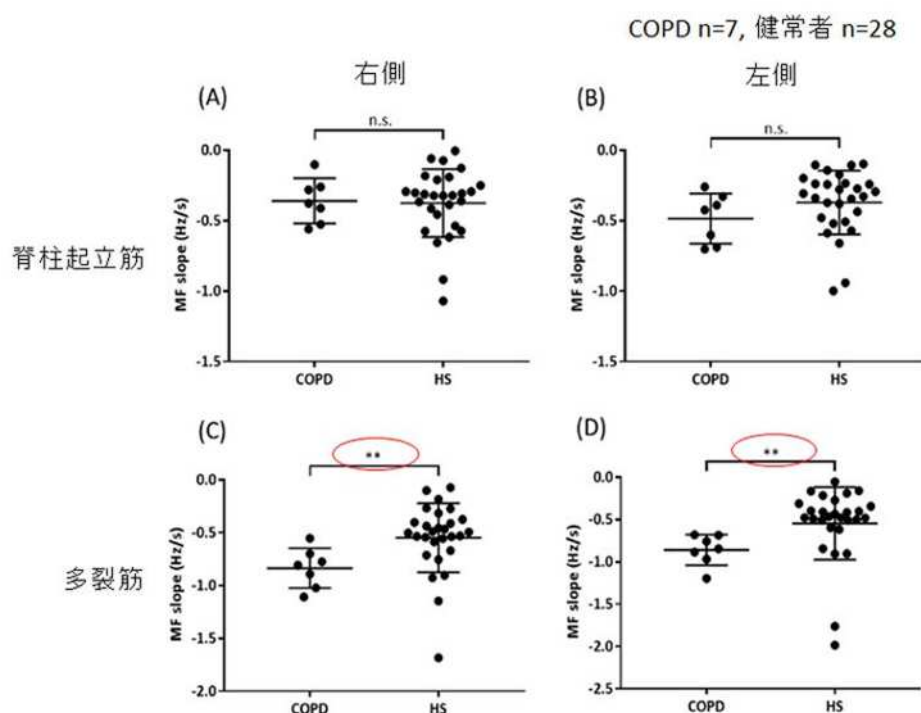


筋疲労評価法(Trunk Holding Test)

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り、1秒毎に算出したMF(中間周波数)から回帰直線を求め、MF slope(傾き)を測定することで評価する。



筋疲労特性の差



⑧セデントリー時間

座位時間の長い患者は、呼吸機能低値、位相角低値、脊柱起立筋断面積低値が認められた。また、ベースラインの座位時間の長い患者において、座位時間短縮効果が大きかった。

ベースラインの座位時間が長い集団の特徴(単変量・多変量解析)

-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(n=78)-

	単変量解析			多変量解析	
	短い (n=39)	長い (n=39)	p値	単位オッズ比 (95%CI)	p値
年齢(歳)	73.2 ± 6.3	75.6 ± 6.8	0.12		
BMI (kg/m ²)	23.4 ± 2.6	21.6 ± 3.0	< 0.01		
CAT*	7.9 ± 5.3	10.9 ± 6.9	< 0.05		
%FEV ₁ (%)	96.8 ± 15.3	85.3 ± 20.8	< 0.01	0.95 (0.92-0.98)	< 0.05
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	< 0.01	0.14 (0.03-0.67)	< 0.05
脊柱起立筋面積(cm ²)***	34.7 ± 4.5	28.9 ± 5.1	< 0.01	0.84 (0.73-0.97)	< 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		

*COPD assessment test, **InBodyを用いて測定, ***CT画像から測定

単変量解析: 平均±standard deviation (SD), T検定

多変量解析: 脊柱起立筋と位相角は年齢、性別、BMI、%FEV₁、CATで調整、%FEV₁は年齢、性別、BMI、CATで調整
95%CI: 95%信頼区間、ロジスティック回帰分析

座位時間変化量と関連する背景因子

～ベースライン各項目との相関～

ベースラインの項目	相関係数	P値
年齢	-0.17	0.15
BMI(kg/m ²)	-0.02	0.88
CAT	0.01	0.94
%FVC	0.07	0.53
%FEV ₁ (%)	-0.15	0.22
歩数(歩/日)	-0.03	0.83
脊柱起立筋面積(cm ²)	0.13	0.29
下肢筋量(kg)**	-0.03	0.83
位相角**	0.05	0.70
活動量1.0-1.5 METs(分)	-0.43	<0.001

95%CI: Spearman の順位相関係数

**InBodyを用いて測定

座位時間変化量と関連する因子

～6ヶ月の変化量(6か月後-ベースライン)との相関～

6ヶ月の変化量	相関係数	P値
ΔCAT	-0.26	<0.05
Δ歩数(歩/日)	-0.04	0.73
Δ下肢筋量(kg)**	-0.03	0.81
Δ位相角**	-0.02	0.87
Δ活動量≥2.0 METs(分)	-0.02	0.89
Δ活動量≥3.0 METs(分)	-0.06	0.60
Δエクササイズ(METs・hr)	-0.08	0.50

95%CI: Spearman の順位相関係数

**InBodyを用いて測定

座位時間変化量中央値(6.8分)で2群に分けた解析

	座位時間改善V4-V1中央値		P値
	改善<6.8 (n=37)	悪化≥6.8 (n=36)	
座位時間変化量(分)	-81.6	96.6	
年齢(歳)	75.1	73.4	0.28
喫煙歴(pack-years)	58.2	50.7	0.37
BMI (kg/m ²)	22.6	22.5	0.87
FVC (L)	3.09	3.09	0.99
FEV ₁ (L)	1.82	1.67	0.26
%FEV ₁ (%)	70.4	62.8	0.11
CAT	9.4	9.0	0.78
下肢筋肉量(kg)	14.7	14.6	0.88
位相角	4.9	4.9	0.85
エクササイズ(METs・Hr)	3.2	3.0	0.67
歩数	4197.4	4142.4	0.93
活動量1.0-1.5 METs(分)	428.4	366.0	0.02
活動量≥2.0 METs(分)	190.8	182.5	0.63
活動量≥3.0 METs(分)	53.2	50.1	0.66
脊柱起立筋面積(cm ²)	3215.0	3139.9	0.58

* 各指標はベースラインのデータ

平均±standard deviation (SD), t検定

5 考察（令和6年度）

3年間の追跡研究に対する倫理審査の承認と臨床研究レジストリ登録が完了し、登録体制が整った。次年度から患者毎の登録可能時期に合わせ、積極的な登録を目指す。

6か月間の歩数目標値提供により対照群に比べ歩数は有意に増加し、GDF-15も増加が確認されていた。さらに、歩数が増加した全患者においても歩数減少群に比べGDF-15の有意な増加が確認され、GDF-15は歩数増加に関連するマイオカインであると考えられた。GDF-15は、組織障害・炎症・酸化ストレスなどで上昇しCOPDでも上昇すると報告されている[Husebø GR. Eur Respir J 2017]。一方、これら負の反応と逆に、妊娠[Andersson-Hall U. PLoS One 2021]や運動[Johann K. Cells 2021]により上昇し恒常性を回復させる良好な生体反応もみられる。GDF-15の変動は身体活動性の予測マーカーとして活用しうる可能性が示唆された。加速度計を用いた身体活動性の評価は、装着自体が患者にとって心理的負担となることもあり、PROMsや採血で身体活動性低下が予測できるとすれば有用性が高まると考えられる。今回抽出されたPROMsとマイオカインが今後日常臨床で役立つことが期待される。これまでの報告では背部筋群を脊柱起立筋として評価し、身体活動性との関連を示されてきたが[Tanimura K. Ann Am Thorac Soc 2016]、脊柱起立筋と多裂筋がそれぞれ異なる形で身体活動性に関与してきていることを新たに明らかにすることができた。セデントリー時間に関しては、今回の検討項目以外様々な因子が関与している可能性が示唆されるが、少なくとも座位時間の長い患者では座位短縮が生じやすいとの結果は、今後の診療ならびに研究において有用な所見であると考えられた。

なお、歩数目標値提供による歩数増加効果と自己管理アプリの有用性が確認されたことより、歩数目標値自動算出アプリと自己管理アプリを今年度の成果物として提出する。

6 次年度に向けた課題

次年度から3年追跡研究の登録を開始する。ただし、3年間の研究期間の2年目での登録開始となり、全例登録するのが最終年度の後半にかかってしまう可能性もある。その場合、3年間の研究期間で十分なデータの解析時間が確保できない危険性もある。そのためにも、許容範囲内でできる限り早期に登録を進める必要があると考えている。

今回の一連の検討では、活動性向上教育と歩数目標値提供のみの介入であるが、歩数目標値提供のみでは十分とはいえず、さらなる複合的な介入が必要になると考えられる。そこでまず、高齢者に親しみの深いラジオ体操に着目し、実施時の活動量の調査を含め活用可能かどうかの検討を行なってみる。さらに、年度評価にて、安全、簡便に使えるマニュアルを早急に作り開始することが望まれるとのご指摘をいただいた。歩数目標値自動設定アプリと自己管理アプリの使用法の解説と、それらを使用した安全な歩数増加のためのマニュアルの作成を行う。

COPDの身体活動性を向上させるための介入方法は未だ確立しておらず、今回得られた知見を積極的に論文化して誌上報告に努める必要があると考えている。

7 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を作成し、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。従来、海外で報告されてきた歩数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ないという結果が中心であり、少なくとも6か月間の有効性を確認する必要があった。そこで、第13期本調査研究において、算出された患者個々の歩数目標値を提供する群と対照群の間で無作為化比較試験をおこない、6か月後での歩数の増加効果を確認してきた。

従来の報告はいずれも患者の現状の歩数のみに基づき目標値が設定され、しかも毎週その目標値を高めていく方式であった。COPDの疾患進行に伴って活動能力は当然低下するはずであり、現状の歩数のみではなく患者の疾患病態を反映した今回の目標値設定法が、6か月後の歩数増加につながった可能性が考えられる。さらに、従来の方式では、患者が頑張って目標に到達したとしても1週間後には目標はさらに高いところに遠のいてしまい、長期的な患者のモチベーション低下を招く可能性があったのに対し、今回は6か月間目標値を固定したままで、目標達成感を味わえるようにしたことも歩数の増加に役立った可能性が考えられた。

しかし、身体活動性維持・向上は6か月間で効果が見られたのみでは決して十分ではなく、より長期的な効果を求める必要がある。そこで今回、3年間の身体活動性維持のために、初期6か月間の歩数目標値提供がどれほど効果を示すのか、また、3年間で身体活動性が維持できた患者ではどのような因子が関与しているかなどを調査し、身体活動性の長期維持のための具体的な対策を探索する予定である。具体的な介入ターゲットが明らかとなれば、COPDの身体活動性の向上、ひいては予後の改善につながる可能性が期待される。

第13期調査研究の結果からは、介入群ではGDF-15、FABP3、Irisinなどのマイオカインが有意に増加しており、歩数増加にマイオカインの増加が関与している可能性が示唆されていた。今回、更に歩数増加群と減少群に分類し直してマイオカインの関与を検討したが、歩数増加群ではGDF-15の有意な増加が確認された。このことより、歩数増加にマイオカイン特にGDF-15が関与している可能性がさらに高まったと考えられる。GDF-15等マイオカインの関与が明らかになれば、次にそのマイオカインを中心に新たな介入方法が芽生えてくる可能性もあり、今後の身体活動性維持・向上のために有用な方法が生み出されてくることにつながることを期待される。

PROMsとマイオカインの中から、関与の強い因子を抽出して組み合わせて身体活動性低下を予測する方法は、加速度計等の機器を用いるわずらわしさなく評価可能であり、日常臨床のなかで今後役立つ可能性が考えられる。また、脊柱起立筋と多裂筋が身体活動性に対し異なる特性をもって関与している可能性が示唆され、今後の筋肉に対する研究の方向性においても新たな視点が追加されたと考える。

【学会発表・論文】

1. Minakata Y, Sasaki S, Murakami Y, Kawabe K, Ono H: Processing of sedentary time and its reference equation in patients with COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 19: 1931-1942, 2024

2. 栗原有紀、高橋浩一郎、田代宏樹、浅井一久、佐々木誠悟、中西正典、平野綱彦、松永和人、南方良章：COPD 患者において座位時間と歩数の変化量は相関しない．第 34 回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会 名古屋 2024. 11. 15
3. 栗原有紀、田代宏樹、浅井一久、佐々木誠悟、中西正典、平野綱彦、松永和人、南方良章、高橋浩一郎．COPD に対する個別歩数目標値提供によるリハビリテーションの効果．第 12 回呼吸ケア・リハビリテーション学会 九州沖縄支部学術集会 福岡 2025. 03. 16