

令和 3 年 4 月 29 日現在

機関番号：37104

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K08195

研究課題名(和文) 多面的解析による努力性呼吸困難感の機序解明と新規バイオマーカーの開発

研究課題名(英文) Elucidation of mechanism and development of novel biomarkers on a perception of dyspnea with effort breathing based on multidimensional analyses

研究代表者

川山 智隆 (KAWAYAMA, TOMOTAKA)

久留米大学・医学部・教授

研究者番号：80289389

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：若年健康人20名を対象に、気流閉塞体感器を用いない非負荷時と、体感器を使用する負荷時の安静時機能的MRIを撮像した。気流閉塞体感器を用いて呼吸困難時には、1)1次感覚野 前部帯状回 2次視覚野 前部島回、2)1次運動野 補足運動野、3)中側頭回後部 前頭眼窩部とのconnectivityが増加した。以上の結果より1)は感覚と感情関連野、2)は運動関連野、3)は感情制御野の活動が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義  
他覚的に評価しにくい呼吸困難を機能的MRIで可視化することに成功した。このことは呼吸困難の発生機序の解明および治療に貢献すると思われる。

研究成果の概要(英文)：We performed resting functional MRI in 20 healthy young adults, with and without using the upper airflow loading devices. When breathing is difficult using the devices; the connectivity between the posterior-frontal orbitofrontal cortex, and 1) primary sensory area-anterior cingulate gyrus-secondary visual cortex-anterior insular cortex, 2) primary motor area-supplementary motor area, 3) middle temporal gyrus was increased. These results suggest 1) the activity of sensory and emotion-related areas, 2) the activity of motor-related areas, and 3) the activity of emotion control areas in difficulty in breathing.

研究分野：呼吸器内科

キーワード：努力性呼吸 機能的MRI 呼吸困難 脳内ネットワーク

## 1. 研究開始当初の背景

我が国における気管支ぜん息（以下、ぜん息）および慢性閉塞性肺疾患（以下、COPD）は、人口のそれぞれ 3%および 7%の罹患率で、その気流閉塞に伴う努力性呼吸困難に悩んでいる方は推定 1,200 万人とされる（厚生労働省ホームページを参照）。低酸素血症あるいは高炭酸ガス血症に伴う呼吸困難感（空気飢餓感）は数多くの研究がなされ（Peiffer ら. *AJRCCM* 2001）、動脈血ガス分析が適切な酸素投与量や補助換気量を決定するバイオマーカーとして日常的に使用されている。

一方で、世界的に見ても、今日まで低酸素血症あるいは高炭酸ガス血症を伴わない努力性呼吸困難感に対する信頼できるバイオマーカー等の開発はなされてなかった。気流閉塞に伴う努力性呼吸困難感には患者にとって慢性疼痛に似た感覚とされ、日常生活の活動性（ADL）や生活の質（QOL）を大きく損なうばかりでなく、フレイルやサルコペニアを招くことで健康寿命が短縮する危険性が示唆されていた（Cohen ら. *Nat Rev Drug Discov* 2015）。さらに努力性呼吸困難感には独立した増悪、入院や生命予後不良因子であることも知られていた（[申請者ら. *Intern Med* 2016; Nishimura ら. *Chest* 2002）。

したがって、ぜん息や COPD 患者で認められる努力性呼吸に伴う呼吸困難を、低酸素血症や高炭酸ガス血症を伴う空気飢餓感やパニック障害に伴う過換気症候群で認められる呼吸困難を他覚的に鑑別でき、かつ定量化できる方法あるいはバイオマーカーの開発が必要と考えた。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、末梢呼吸筋と補助筋仕事量、脳内モノアミンおよび脳内活性と中枢神経ネットワークを多面的に解析し、努力性呼吸困難感の発生機序を明らかにすることである。また、得られた解析結果から努力性呼吸困難感に対する実践的かつ定量可能な新規バイオマーカーを探索する。

## 3. 研究の方法

研究当初の計画では下記の 5 項目を行う予定としていた。①健常人(20 名)を対象に多段階呼吸抵抗器装着時の努力性呼吸前後の機能的頭部 MRI 検査による呼吸努力と脳内活性およびネットワークの相関関係を探る。②同時に血中および尿中のモノアミンおよびその代謝物質を測定解析する。③さらに近赤外分光法装置での筋局所での仕事量を測定し、すべてのマーカーとの相関を見る。④ヒトでは困難な脳内モノアミンの変化はマウスのぜん息モデルで解析する。⑤安定期 COPD (20 名)およびアレルギー誘発時のぜん息患者(20 名)での①から③の測定および解析を行い、実践可能なバイオマーカーを探索する予定であった。

まず、多段階呼吸抵抗器装の有用性を確認する目的で、32 名の健常人を対象に、多段階呼吸抵抗器装を行い、口腔内抵抗および呼吸抵抗を測定し、安静時呼吸困難感は、Borg スケールで半定量化した。またスパイロメトリーでの肺機能を測定した。

次に、20 歳から 50 歳の健常人を対象に、呼吸困難装置を装着したままの機能的脳 MRI を実施した。コントロールとしてスパイロメトリーで使用するディスポーザルのマウスピースを咥えてもらった際のデータを採用した。

機能的脳 MRI の撮影条件は TR 2 sec、TE 30msec、flip angle 80 度、1 scan 34 スライス、スライス幅 4mm、Matrix 64x64、1 session は 400 秒 (200scan) とした。対象が少ないので、感度の良い方法である CONN と SPM (Statistical Parametric Mapping)、MATLAB を併用した解析を採用した。

まず Dicom 形式の MRI 画像を、MRICRON を用いて 4D NIFTI ファイルに変換した。次に SPM を用いて、最初の 10 スキャン除去（初期の不安定な MRI 画像を除去するため）、位置ずれ補正、スライスタイミング補正、標準脳の形への変形、スムージングを行った。次に CONN 内の ComCar を用いて動き・生理学的ノイズを除去した。クラスター解析を併用した ROI to ROI 解析を行った（図 2A）。

## 4. 研究成果

### (1) 健常人における疑似的努力性呼吸の再現

健常人におけるマウスピース型多段階気道抵抗器によって（図 1A）、低酸素血症に至らず、段階的(半定量的)な 1 秒量（図 1B）の低下と呼吸抵抗負荷（図 1C）に伴い努力性呼吸困難感が増強させることを明らかにした。

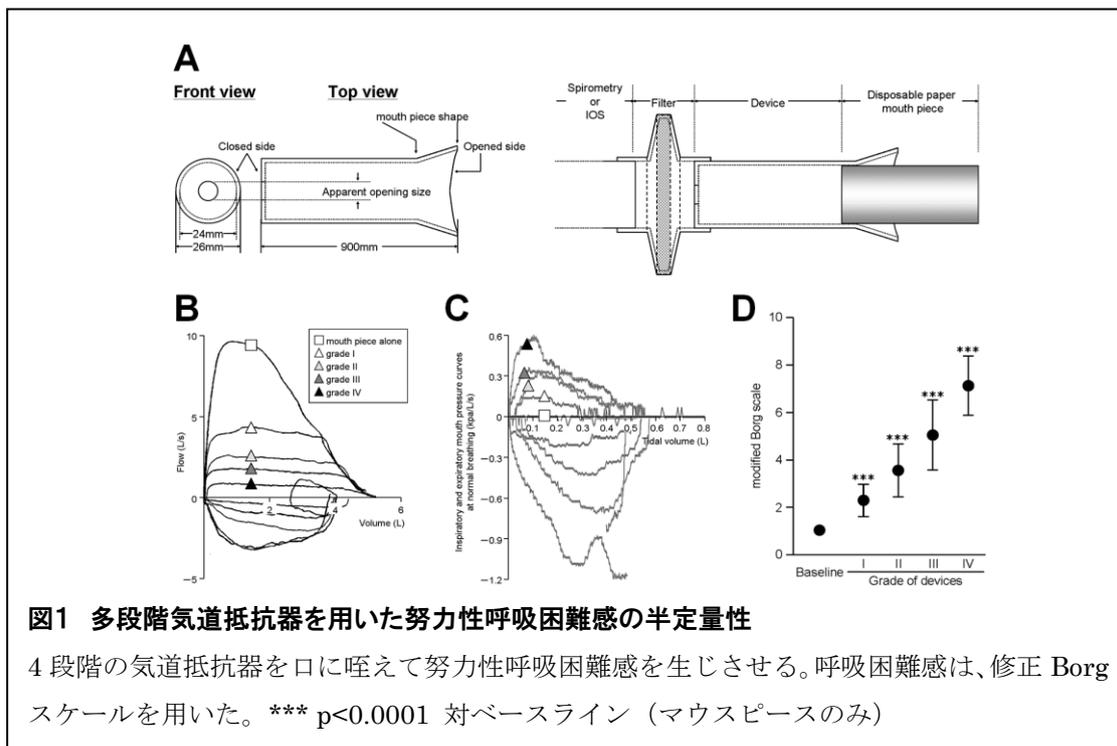


図1 多段階気道抵抗器を用いた努力性呼吸困難感の半定量性

4段階の気道抵抗器を口に咥えて努力性呼吸困難感を生じさせる。呼吸困難感は、修正 Borg スケールを用いた。\*\*\* p<0.0001 対ベースライン (マウスピースのみ)

(2) 機能的脳 MRI を用いた CONN と SPM (Statistical Parametric Mapping) および MATLAB を併用した解析

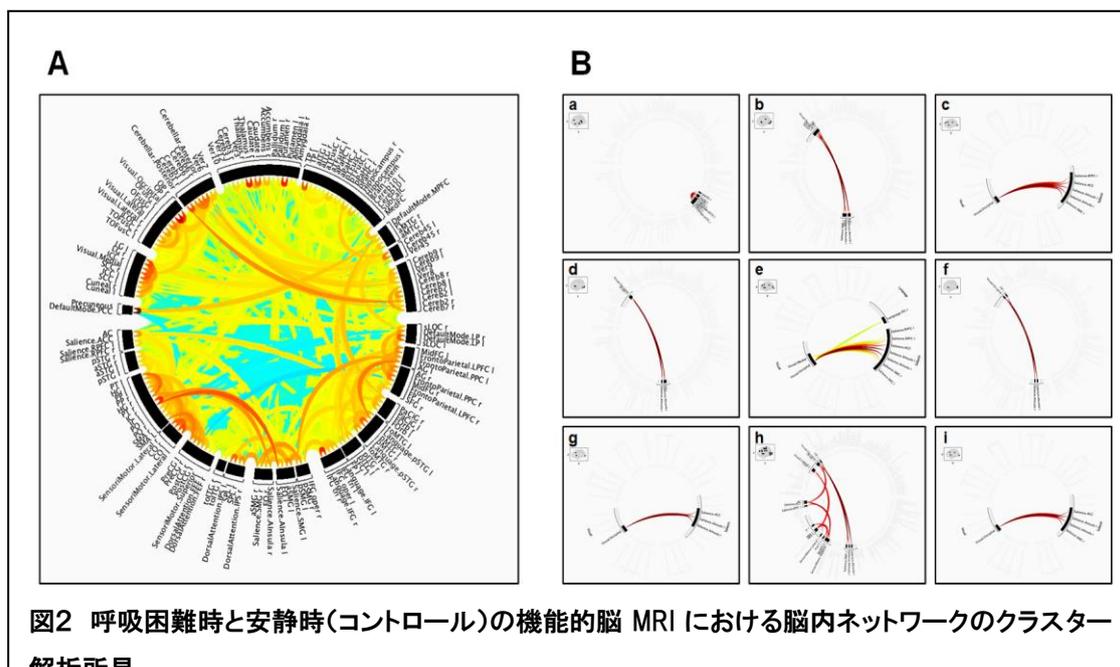


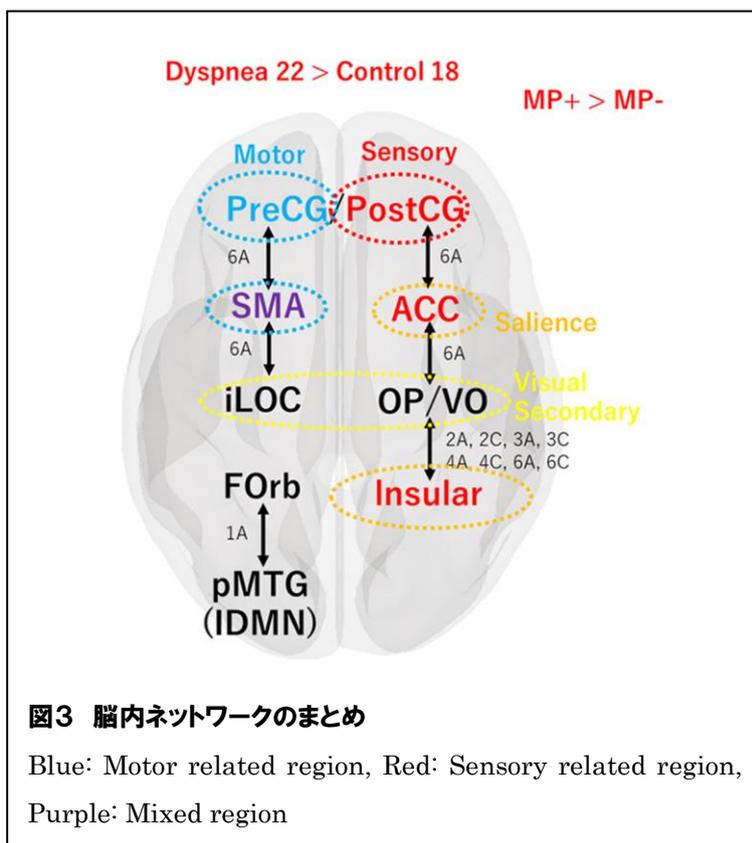
図2 呼吸困難時と安静時(コントロール)の機能的脳 MRI における脳内ネットワークのクラスター解析所見

A) Baseline hierarchical clustering; B) Comparison between status with difficulty in breathing and control, a) Non-parametric univariate statistic functional network connectivity, b) Non-parametric univariate statistic spatial pairwise clustering 1, c) Non-parametric univariate statistic spatial pairwise clustering 2, d) Non-parametric univariate statistic threshold free cluster enhancement 1, e) Non-parametric univariate statistic threshold free cluster enhancement 2, f) Parametric univariate statistics 1, g) Parametric univariate statistics 2, h) Non-parametric univariate statistic network based statistics 1, i) Non-parametric univariate statistic network based statistics 2. すべての P 値が 0.05 未満の有意差を認めるネットワーククラスター。

Non-parametric および parametric 解析で、9つ (図 2B の a-i) のクラスターを確認した。

非負荷時 18 例および負荷時 22 例で比較した場合に、呼吸困難時には 1) 1 次感覚野—前部帯状回—2 次視覚野—前部島回、2) 1 次運動野—補足運動野、3) 中側頭回後部—前頭眼窩部との connectivity が増加した。以上の結果より 1) は感覚と感情関連野、2) は運動関連野、3) は感情制御野の活動が示唆された (図 3)。

ただし予定していた健常人における呼吸困難装置装着時のバイオマーカーの測定および近赤外分光法装置での筋局所での仕事量を測定、あるいは呼吸困難を有するぜん息や COPD 患者での検討は、新型コロナウイルス流行のため、被験者を登録することができずに本課題の研究は終了した。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 頼田章子、川山智隆、木下隆、小田華子、星野友昭、谷脇考恭
2. 発表標題 軽度呼吸困難時のfunctional connectivityの変化
3. 学会等名 第25回認知神経科学会学術集会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------