

令和 6 年 6 月 10 日現在

機関番号：15501

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07675

研究課題名（和文）イメージングバイオマーカーによるCOPDの身体活動性障害の機序解明と解析

研究課題名（英文）An Imaging Biomarker Predicting Physical Inactivity in Chronic Obstructive Pulmonary Disease

研究代表者

村田 順之（Murata, Yoriyuki）

山口大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：30896824

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：COPDでは身体活動性低下が予後不良因子の一つである。山口大学医学部附属病院を受診した40歳以上のCOPD 41名と健常者 12名を対象とし、吸気呼気CTを用いたdensity analysisと身体活動性の関連を調べた。COPD患者は健常者に比べ活動量が低い一方でdensity analysisで求めたE/Iが高かった。活動量とE/Iは負の相関を示し、COPD患者の中でも活動性低下群(14名)は活動性維持群(27名)よりもE/Iが高く、年齢・症状・肺機能と独立してE/Iが活動性低下を予測できた。すなわちE/IがCOPDの身体活動性低下を予測するイメージングバイオマーカーであることが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

慢性閉塞性肺疾患（COPD）の患者は本邦でも潜在的に530万人いると推測されており、身体活動性低下はその予後を悪化させる要因である。しかし活動性が低下する機序はまだはっきりしておらず、さらに実際の医療現場で身体活動量を評価することは容易ではない。本研究では、吸気と呼気のCTを用いたdensity analysisが、COPD患者における身体活動性低下を予測しうるツールであることを証明した。このツールを用いることで、COPD患者の身体活動性低下を早期に発見できるとともに、身体活動性低下を生じさせる機序の解明につなげ、新たな治療方法の確立に結び付けることが期待される。

研究成果の概要（英文）：Physical inactivity correlates with poor prognosis in COPD. We investigated the relationship between density analysis using inhalation and exhalation CT and physical activity in 41 COPD patients and 12 healthy subjects aged 40 years or older who visited Yamaguchi University Hospital. COPD patients had lower physical activity levels compared to healthy subjects, otherwise had higher E/I (expiratory to inspiratory ratio) values calculated by density analysis. Physical activity levels and E/I values showed a negative correlation. Among COPD patients, the physical inactivity group (14 patients) had a higher E/I values than the maintained physical activity group (27 patients), and E/I values was possible to predict physical inactivity independently of age, symptoms, and pulmonary function test. These results showed that E/I is an imaging biomarker that predicts physical inactivity in COPD patients.

研究分野：COPD

キーワード：COPD 身体活動性低下 density analysis E/I MLD

1. 研究開始当初の背景

(1) 慢性閉塞性肺疾患 (COPD: chronic obstructive pulmonary disease) は、タバコ煙を主とする有害物質を長期に吸入することで生じた肺の炎症性疾患であり、喫煙習慣を背景に中高年に発症する生活習慣病といえる。日本では実際に診断された患者は22万人(2022年データ)であるものの、40歳以上の人口の8.6%、実に約530万人の患者が存在すると推定されている[1]。

COPDでは主に慢性的な気道炎症により正常な肺組織構造が破壊され、気腫性病変や末梢気道狭窄などの特徴的な病理学的変化が生じ、air trappingをきたして肺の過膨張が生じる。こうした末梢気道障害によって、労作時呼吸困難を感じるため運動耐容能が低下する。結果として全身の骨格筋の廃用が進行し、呼吸困難の増強に伴う原疾患や全身併存症の悪化といった悪循環が生じ予後の悪化につながる(図1)[2]。

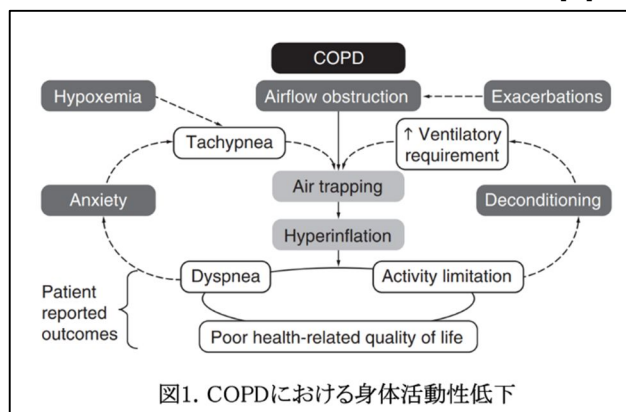


図1. COPDにおける身体活動性低下

中でも身体活動性低下はCOPDにおける最も予後不良な因子とされ[3]、過膨張を改善させうる気管支拡張薬でも十分にその改善が得られていないことが報告されている[4]。COPDの身体活動性低下における病態生理学的機序についてはまだ十分に解明されていないため、身体活動性低下が生じうるCOPDにおける末梢気道障害の責任病変部位や分子病態の解明が望まれていた。

(2) 一方、近年測定機器や解析技術が急速に発展している胸部CTイメージングは、複雑な肺病変の病態の理解や解明に大きく寄与しており、特に吸・呼気胸部CTは微小な末梢気道構造及び機能を空間・定量的に評価可能であり[5]、申請者らも吸気呼気CTによるdensity analysis, Parametric Response Map(PRM)-CTを用いて、末梢気道障害を気腫及び末梢気道の線維化(不可逆的構造変化)と機能的な末梢気道病変(可逆的構造変化)に弁別出来ることを報告してきた[6]。

(3)以上より、胸部CTイメージングを用いて身体活動性と末梢気道・肺病変の関係を明らかにすることで、身体活動低下の機序の解明に繋がり、身体活動性低下に対する新たな診断基準や有効な治療法の提案を行うことができ、潜在的に約530万人いると推定されているCOPD患者の社会性機能向上及び予後改善ができるのではないかと、という問いを抱いた。

2. 研究の目的

(1) 本研究は、定量的吸・呼気CTがCOPDの身体活動性低下のイメージングバイオマーカーとして有用であるとの仮説を立て、そのシステムの有用性を明らかにすることを目的とした。PRM-CTやdensity analysisは通常のCT画像で得られる気腫のみではなく、機能的な微小気道病変やエアトラップを検出することができる。

(2) COPDの身体活動性低下は症状、呼吸機能異常として顕在化しにくく、実臨床においても身体活動性の測定が容易ではないため、早期発見や経時的な変化の評価が困難であるが、density analysisによる評価法が完成すれば、従来検査では同定できない早期からの検出および治療に繋がることが期待される。

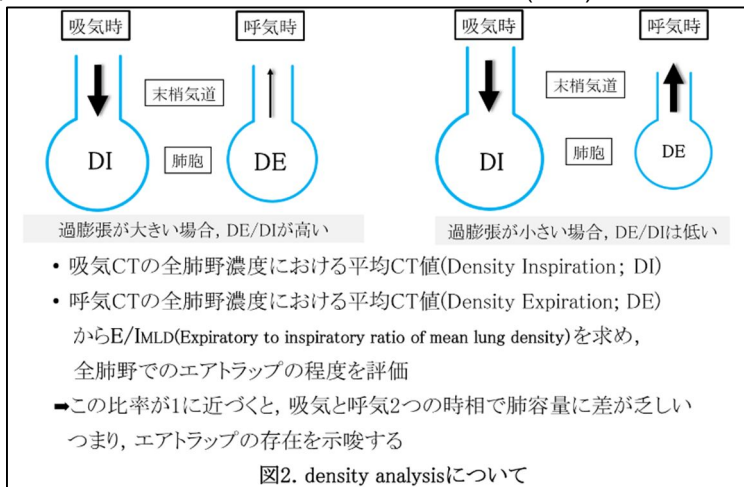
3. 研究の方法

(1) 2016年から2020年まで、山口大学医学部附属病院に受診された40歳以上のCOPD患者を研究の対象とした。さらに比較対照群として、40歳以上の健常者12名を集めた。対象者に対して、息切れなどの症状評価、気管支拡張薬吸入後の肺機能検査、身体活動量の評価、吸気呼気の胸部単純CT検査を施行した。なお、歩行に影響を与える疾患を併存している患者や、在宅酸素療法を受けている患者は対象から除外した。またCOPD患者は安定した状態で、過去4週以内のCOPD増悪がない患者を対象とした。すべての対象者には本研究について十分な説明を行い、文面で同意を得た。また本研究は山口大学医学部附属病院の倫理委員会の承認を得て行った(No. H27-204-3)。

(2) 息切れなどの症状評価は、COPD Assessment test (CAT), modified Medical Research Council (mMRC) Dyspnea Scaleを用いて行った。肺機能検査では1秒量、肺活量、残気量、拡散能などの測定を行った。身体活動量は3軸加速度計(Active style Pro HJA-750C, オムロンヘルスケア社)を2週間装着して測定した。身体活動性の評価として、EX(Exercise, METs x hour/day)を雨の日・休日を除く測定最後の3日間での平均で求めた。またEX < 1.5をsedentary(低活動)、EX = 1.5をnon-sedentary(活動性維持)と定義した。

(3) 撮像した吸・呼気CTの画像データを用いて、次のようにdensity analysisによる評価を行

った。吸気 CT の全肺野濃度における平均 CT 値(Density Inspiration ; DI) , 呼気 CT の全肺野濃度における平均 CT 値(Density Expiration ; DE)から E/I_{MLD} (Expiratory to inspiratory ratio of mean lung density)を求め、全肺野でのエアトラップの程度を評価する(図2)。この比率が1に近づく、吸気と呼気2つの時相での肺容量に差がない、つまりエアトラップ(肺 No 過膨張)が存在することを示す [5]。



4. 研究成果

(1) 健常者 12 名, COPD 患者 41 名を対象とした。健常者と COPD 患者では、年齢, CAT, 1 秒量, %1 秒量, 1 秒率で有意な差が見られた(表1)。

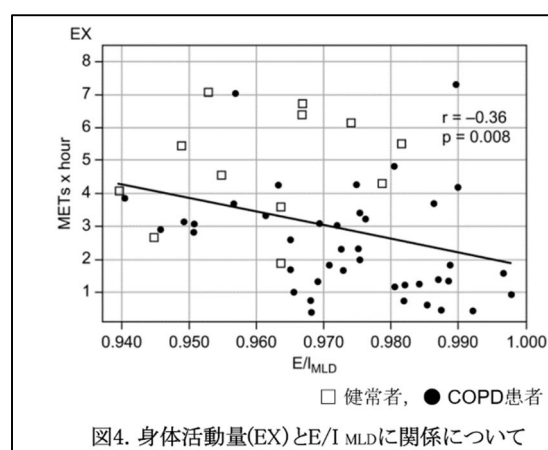
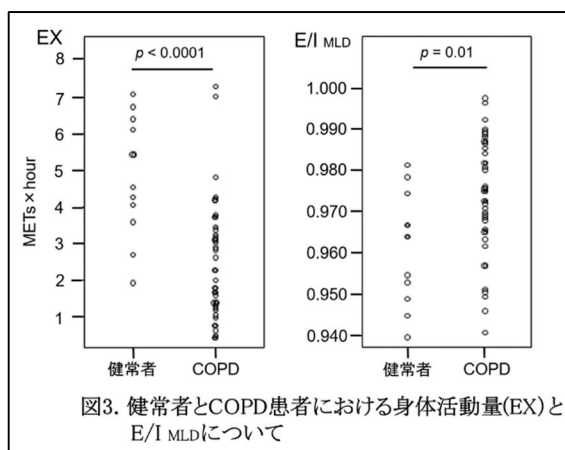
さらに、COPD 患者では健常者に比べ、身体活動量は低い一方で(p<0.0001), E/I_{MLD}は有意に高く(E/I_{MLD} 中央値 0.964 vs.0.975, p=0.01)(図3), COPD 患者では健常者よりも身体活動性が低下しており、かつエアトラップが強いことが示された。

全対象者で EX と E/I_{MLD} の相関関係を調べたところ、両者は負の相関を示すことが分かった(r=-0.36, p=0.008)(図4)。このことより、E/I_{MLD}が身体活動量と関連するイメージングバイオマーカーであることが示唆された。

	健常者 (n = 12)	COPD (n = 41)	p-Value
Sex (M/F)	6/6	41/0	<0.0001
Age (year)	62 (56-70)	71 (67-74)	0.02
BMI (kg/m ²)	21.4 (19.8-23.8)	22.8 (20.4-24.4)	0.33
Smoking index (pack-year)	10 (0.0-31)	45 (29-103)	0.0004
CAT	4 (3.5-6.3)	11 (7.8-14.5)	0.001
mMRC Dyspnea Scale (0/1/2/3/4)	6/6/0/0/0	17/15/5/3/0	0.62
FEV ₁ (L)	2.65 (2.39-3.16)	2.21 (1.90-2.46)	0.002
FEV ₁ /FVC (%)	78.2 (75.8-86.9)	63.6 (58.0-66.4)	<0.0001
FEV ₁ % pred (%)	110 (103-115)	77.0 (65.9-85.6)	<0.0001
GOLD stage (1/2/3/4)	-	19/20/2/0	-
FVC % pred (%)	110 (105-120)	103 (88.6-118)	0.08
RV % pred (%)	114 (103-117)	105 (98.7-128)	0.84
RV/TLC % pred (%)	100 (90.7-113)	90.7 (80.7-102)	0.46
IC/TLC (%)	44.4 (42.5-49.6)	41.4 (34.1-45.8)	0.18
%DLCO (%)	105 (96.8-125)	90.1 (75.8-109)	0.09
%DLCO/VA (%)	94.6 (89.9-105)	75.0 (65.1-102)	0.18

Data presented as median (IQR: interquartile)

表1. COPD患者・健常者の臨床背景



(2)また COPD 患者においては、身体活動の中でも運動強度が高い3-4 METsが、特に E/I_{MLD}との相関が高いことも分かり(表2),エアトラップの存在が運動強度の高い3-4 METsの活動時間を減らし、結果的に全体の身体活動量を低下させる要因になっていることが示唆された。

	E/I _{MLD}		
	全対象者 (n = 53)	健常者 (n = 12)	COPD (n = 41)
>1 MET duration (min)	-0.18	-0.02	-0.03
>2 MET duration (min)	-0.21	-0.31	-0.15
>3 MET duration (min)	-0.37 [†]	-0.31	-0.31 [*]
>4 MET duration (min)	-0.37 [†]	-0.46	-0.36 [*]
Exercise (METs × hour)	-0.36 [†]	-0.32	-0.32 [*]

* p < 0.05. † p < 0.01.

表2. 運動強度とE/I_{MLD}の関係性

(3)続いて、COPD 患者 41 名を EX 1.5 を cut off として、EX < 1.5 を sedentary group (低活動群, 14 名), EX ≥ 1.5 を non-sedentary group (活動性維持群, 27 名)に分けて、両群の臨床背

景を比較した(表3)。

両群とも全例男性であり, COPD の重症度を示す GOLD stage は 1-2 が大半であり, 主に軽症~中等症の COPD 患者が対象であった。年齢は低活動群で有意に高い結果であったが, 症状を評価する CAT のスコアや, 1 秒率(FEV₁/FVC) %1 秒量, 拡散能(%DLco)をふくめた肺機能検査の結果については, 両群では有意な差がなかった。

運動耐容能を評価しうる 6 分間歩行検査の距離も両群で差はなく, 吸気の肺野 CT で評価を行った気腫(LAA: low attenuation area)についても差は見られなかった。しかしその一方で, E/I_{MLD} は低活動群で活動性維持群より有意に高い結果となり(0.983 vs.0.972, p=0.02), 症状・肺機能検査・運動耐容能では判別できない身体活動性の低下を, E/I_{MLD}, すなわち density analysis が拾い上げることができる可能性が示された。

	Sedentary Group (n = 14)	Nonsedentary Group (n = 27)	p-Value
Sex (M/F)	14/0	27/0	-
Age (years)	75.5 (72.0-80.8)	68.0 (66.0-72.0)	0.01
BMI (kg/m ²)	24.1 (22.0-24.7)	22.7 (20.4-23.9)	0.42
Smoking index (pack-year)	52.9 (41.3-61.5)	38.0 (22.8-51.5)	0.04
CAT	9.5 (7.0-11.8)	12.0 (9.3-16.0)	0.16
mMRC Dyspnea Scale (0/1/2/3/4)	3/7/4/0/0	14/8/1/3/0	0.02
FEV ₁ /FVC (%)	61.6 (58.1-66.2)	63.7 (58.5-66.8)	0.69
FEV ₁ % pred (%)	74.4 (58.6-83.8)	80.9 (69.8-90.2)	0.26
GOLD stage (1/2/3/4)	5/9/0/0	14/11/2/0	0.33
FVC % pred (%)	98.0 (80.6-121)	104 (93.3-113)	0.67
RV % pred (%)	115 (103-132)	104 (96.1-121)	0.34
RV/TLC % pred (%)	94.3 (81.2-107)	88.8 (80.7-102)	0.87
IC/TLC (%)	39.0 (33.5-41.8)	44.3 (35.8-47.4)	0.10
%DLCO (%)	92.2 (76.3-109)	89.5 (76.2-109)	0.90
%DLCO/VA (%)	68.0 (60.6-85.8)	85.1 (70.1-107)	0.11
Step per hour	59.1 (49.0-61.5)	64.4 (52.9-73.3)	0.17
6MWD (m)	386 (375-417)	412 (372-459)	0.21
LAA (%)	22.2 (20.9-22.8)	22.5 (20.9-25.6)	0.75
E/I _{MLD}	0.983 (0.972-0.987)	0.972 (0.959-0.976)	0.02

Data presented as median (IQR: interquartile)

表3. COPD患者における低活動群と活動性維持群の臨床背景

(4)そこで年齢, 症状(CAT), 閉塞性障害(%1 秒量), 拡散障害(%DLco)を加えた多変量解析を行ったが, それらの因子を除外しても, E/I_{MLD} は身体活動性低下を有意に予測できることがわかり(表4), それらの因子と独立して, E/I_{MLD} は身体活動性低下を判別出来るイメージングバイオマーカーであることが分かった。

Variable	Univariate Analysis		Multivariate Analysis	
	OR (95% CI)	p-Value	OR (95% CI)	p-Value
Age (years)	0.89 (0.80-0.99)	0.03	0.87 (0.75-1.00)	0.05
CAT	1.05 (0.95-1.15)	0.34	1.15 (0.99-1.33)	0.07
FEV ₁ % pred (%)	1.02 (0.98-1.05)	0.38	1.04 (0.92-1.10)	0.21
%DLCO (%)	1.00 (0.98-1.03)	0.78	0.96 (0.92-1.01)	0.11
E/I _{MLD} (%)	0.47 (0.25-0.87)	0.02	0.39 (0.16-0.95)	0.04

表4. 身体活動性低下の予測因子(多変量解析)

EX < 1.5 を識別する E/I_{MLD} の ROC 曲線を作成したところ, AUC は 0.730 であり, cut off 0.980 で感度 81.5%, 特異度 71.4%と非常に判別に有用なツールであることが示唆された(図5)。

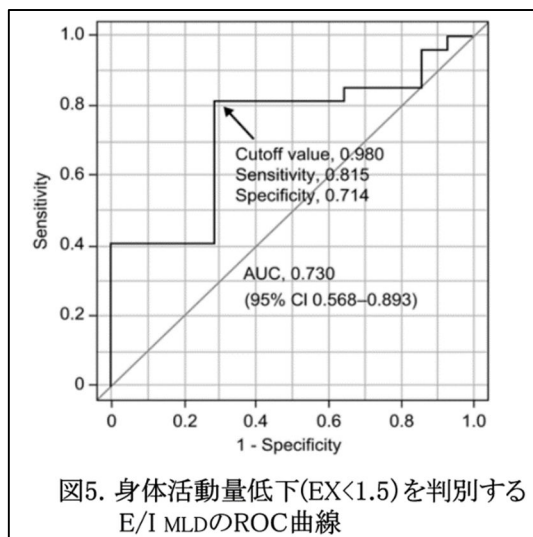


図5. 身体活動量低下(EX<1.5)を判別する E/I_{MLD}のROC曲線

(5)以上の成果より, 吸気呼気 CT を用いた density analysis から求めた E/I_{MLD} は, 症状や肺機能検査, 通常の CT 画像で評価する気腫, などでも判別が難しい身体活動性低下を見つけて得る有用なイメージングバイオマーカーであることが示された。

今後は縦断的な研究を進めることで, E/I_{MLD} が経時的に身体活動量が低下していくことを予測しうるツールとなり得るかを調べるとともに, また E/I_{MLD} の経時的な変化と身体活動量の経時的な変化とも関連するかを調べ, 身体活動性低下の機序について更なる解明を進めて, 身体活動性維持に向けた治療に結び付けることを目標としている。

<引用文献>

Fukuchi Y, et al. COPD in Japan : the Nippon COPD Epidemiology study. *Respirology* 2004 ; 9 : 458-465.
 Troosters T, et al. Improving physical activity in COPD: towards a new paradigm. *Respir Res*. 2013; 14: 115.
 Waschki B, et al. Physical activity is the strongest predictor of all-cause mortality in patients with COPD: a prospective cohort study. *Chest*. 2011; 140: 331-342.

Nishijima Y, Minami S, Yamamoto S, et al. Influence of indacaterol on daily physical activity in patients with untreated chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015; 10: 439-444.

Bodduluri S, Reinhardt JM, Hoffman EA, et al. Signs of gas trapping in normal lung density Regions in smokers. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017; 196: 1404-1410.

Hamada K, et al. Swyer-James Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018; 197: 130-131.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Yoriyuki Murata, Tsunahiko Hirano, Keiko Doi, Ayumi Fukatsu-Chikumoto, Kazuki Hamada, Keiji Oishi, Tomoyuki Kakugawa, Masafumi Yano, Kazuto Matsunaga	4. 巻 12
2. 論文標題 Computed Tomography Lung Density Analysis: An Imaging Biomarker Predicting Physical Inactivity in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Pilot Study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 2959
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/jcm12082959.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Yoshiki Nakahara, Shingo Mabu, Tsunahiko Hirano, Yoriyuki Murata, Keiko Doi, Ayumi Fukatsu-Chikumoto, Kazuto Matsunaga	4. 巻 12
2. 論文標題 Neural Network Approach to Investigating the Importance of Test Items for Predicting Physical Activity in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 4297
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/jcm12134297.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 村田順之、平野綱彦、大石景士、山路義和、浅見麻紀、枝國信貴、松永和人、矢野雅文
2. 発表標題 OP128. CTのdensity analysisはCOPD患者における身体活動性低下を予測するイメージングバイオマーカーになりうる
3. 学会等名 第61回 日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中原祥喜、間普真吾、平野綱彦、村田順之、土居恵子、松永和人
2. 発表標題 自己符号化器 を用いた慢性閉塞性肺疾患における身体活動性の予測に関する研究
3. 学会等名 第40回日本医用画像工学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中原祥喜、間普真吾、平野綱彦、村田順之、土居恵子、松永和人
2. 発表標題 ニューラル ネットワークを用いた慢性閉塞性肺疾患における身体活動性の予測と検査項目の 重要度評価
3. 学会等名 第13回呼吸機能イメージング研究会学術集会
4. 発表年 2021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
研究分担者	平野 綱彦 (Hirano Tsunahiko) (00382333)	山口大学・医学部附属病院・准教授 (15501)	
研究分担者	松永 和人 (Matsunaga Kazuto) (20347602)	山口大学・大学院医学系研究科・教授 (15501)	
研究分担者	椎木 健裕 (Shiinoki Takehiro) (30610456)	山口大学・医学部附属病院・講師 (15501)	
研究分担者	矢野 雅文 (Yano Masafumi) (90294628)	山口大学・大学院医学系研究科・教授 (15501)	
研究分担者	平野 靖 (Hirano Yasushi) (90324459)	山口大学・医学部附属病院・准教授 (15501)	

6. 研究組織（つづき）

	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
研究 分 担 者	間普 真吾 (Mabu Shingo) (70434321)	山口大学・大学院創成科学研究科・教授 (15501)	

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