

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 9 日現在

機関番号：24701

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591136

研究課題名(和文) COPD患者の予後改善に向けた新しい個別化治療ストラテジーの構築

研究課題名(英文) The development of personalized treatment for patients with COPD

## 研究代表者

南方 良章 (MINAKATA, YOSHIAKI)

和歌山県立医科大学・医学部・博士研究員

研究者番号：80295815

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：本邦で使用可能な3軸加速度計を用い、COPD患者の身体活動性評価法を確立した。COPD患者では、すべての強度の活動において活動時間が短縮し、3.0METs以上の強度の活動では健常高齢者に比べ約50%短縮していることを見出した。貼付型 2刺激薬投与により、高強度の身体活動性が改善する可能性を示した。フライングディスク競技は、低強度で許容範囲の運動であり、参加者の継続意思の高さからも、今後のCOPD身体活動性維持・改善療法の候補の一つと考えられた。

研究成果の概要(英文)：We developed an evaluation method for the physical activity of patients with COPD by using a triaxial accelerometer, Actimarker, which is available in Japan. The duration of physical activity in patients with COPD was significantly reduced at any intensity of activity, and that at greater than or equal to 3.0METs was reduced by 50% compared to that of age-matched healthy subjects. Transdermal tulobuterol, a beta-2 adrenergic agonist, could improve the physical activity, especially at high intensity. There is a flying disc accuracy game with low intensity of activity that is feasible for patients and sufficiently enjoyable that they were motivated to participate repeatedly. Participation in such a game might be an effective intervention to maintain or improve the physical activity of patients with COPD.

研究分野：医歯薬学

キーワード：身体活動性 COPD 加速度計

1. 研究開始当初の背景

慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の死亡率は、世界的に増加の一途をたどり、今後更なる増加が予測されている。従来 COPD に対する治療は、呼吸機能に応じた治療法選択が推奨されていたが、AD0 index や BODE index といった自覚症状を含めた因子の方が予後を良く反映すると報告され、さらに、日常身体活動性が、呼吸機能低下速度、入院頻度、予後と相関し、COPD 死亡の最も高い危険因子である [Benjamin W. Chest 2011] 等の報告がなされ、身体活動性の重要性が急速に高まってきた。

身体活動性の評価法は、国際的にもまだ確立してはいないが、海外では 3 軸加速度計、特に DynaPort Activity Monitor (DAM) が COPD 患者に対し、最も信頼性の高い方法と考えられていた [Pitta F. Am J Respir Crit Care Med 2005]。しかし、本邦では、一般診療において DAM の使用は困難で、実用的評価法は存在しないのが現状であった。我々は、これまで、DAM を日本人に適用した場合の妥当性を検証し [Kanda M. Intern Med 2012]、さらに、本邦で使用可能な 3 軸加速度計の Actimarker 導入の試みを行ってきている。

2. 研究の目的

Actimarker を使い、日本人 COPD 患者の身体活動性評価法を確立させ、身体活動性低下の特徴の分析、さらには医療介入による改善効果の検討を目的とする。

3. 研究の方法

(1) 日本人 COPD 患者の活動性測定法確立

海外で用いられている DAM と本邦で使用可能な Actimarker を同時装着し身体活動性を測定し、両機器で得られた結果の再現性について評価する。さらに Actimarker 使用時の測定条件を決定する。

(2) 活動性低下の特徴抽出

健常高齢者 20 名と COPD 患者 50 名に対し、Actimarker を使い身体活動性を 2 週間測定し、代表的活動性を抽出したうえで、強度別活動時間を比較し、COPD 患者での活動性低下の有無とその程度ならびに特徴を検討する。

(3) 活動性規定因子の抽出

COPD 患者 50 名に対し、身体活動性を測定し、同時に年齢、BMI、喫煙量、呼吸困難感 (MRC 呼吸困難スコア) 精密呼吸機能検査、運動耐容能 (漸増シャトルウォーキング試験) などの基礎的背景因子ならびに生理学的因子を測定し、身体活動性に対する各因子の関与を検討する。

(4) 薬物投与による身体活動性改善効果

ガイドラインに則った薬物療法を施行し、その前後での身体活動性、精密呼吸機能検査、運動耐容能の変化を測定し、改善効果、改善に関与する因子等について検討する。

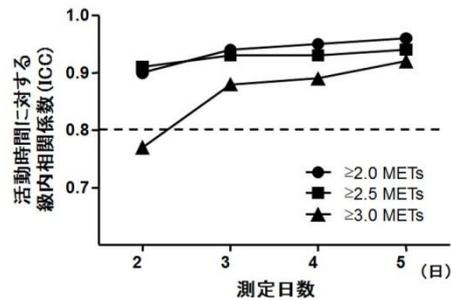
(5) 継続的運動療法導入の可能性検討

COPD の経過は長いため、身体活動性改善には、

短期リハビリではなく長期継続可能な運動療法の導入が重要と考えられる。中でも、フライングディスクアキュラシー (FD) 競技は世界的にも普及しており、移動を伴わない競技のため、呼吸器疾患患者にも応用可能と思われる。FD 競技の活動強度と安全性・継続性に関し、在宅酸素療法患者を対象に実施し、導入の可能性について検討した。

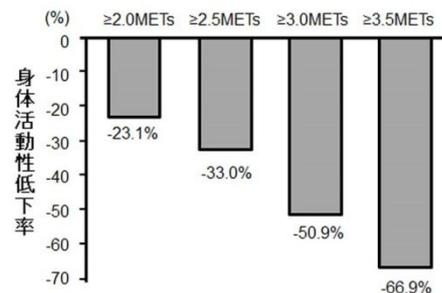
4. 研究成果

(1) Actimarker と海外で頻用されている DAM との間での再現性が確認でき、雨天、休日を除く 3 日間のデータを用いることで反復性も確認できた (図 1)。これにより、COPD 患者の代表的活動性を計測する標準法が確立でき、COPD 患者の活動性の分析あるいは医療介入による活動性改善効果の評価のための手段を構築することができた。この結果は、Respiration 誌に掲載された。



(図 1)

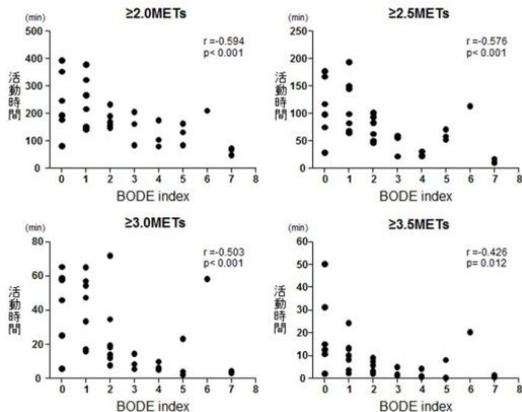
(2) 本邦における COPD 患者の身体活動性の特徴を、健常高齢者と比較して検討した。平均活動強度は、COPD 患者では有意に低下していることが確認でき、活動強度別の活動時間を分析すると、2.0METs, 2.5METs, 3.0METs, 3.5METs のいずれの活動強度においても COPD 患者で有意な活動時間の短縮が認められ、特に活動内容が高強度になるほど顕著であった。活動時間の低下率は、成人の通常歩行速度である 4.0km/hr での平地歩行程度の活動で約 50% 低下、それ以上の強度の活動では約 70% 低下していることが判明した (図 2)。



(図 2)

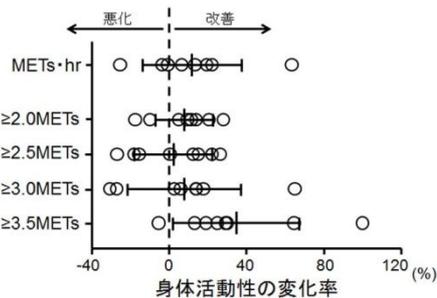
(3) 活動時間は、呼吸機能検査では FVC, FEV1、拡散能の指標である DLCO/VA と有意な相関関係を示し、その他、呼吸困難の指標である mMRC, 運動耐容の指標であるシャトルウォーキング試験歩行距離、さらには、複合

指標である ADO index や BODE index などとも有意な相関関係を示した(図3)。これらの結果は、Respiratory Investigation 誌に掲載された。



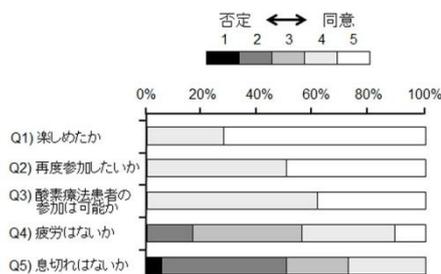
(図3)

(4) 医療介入として、活動性の改善効果を評価する目的で、現行治療に貼付型気管支拡張薬であるツロブテロールの上乗せ投与を行い、活動性の改善効果を評価した。その結果、ツロブテロール投与後、比較的高強度の活動時間が有意な延長を示した(図4)。この結果は、Clinical Research in Pulmonology 誌に掲載された。また、病期と呼吸困難感に応じた薬物療法が、身体活動性の改善効果を示す可能性を確認した。この結果に関しては、現在論文化中である。



(図4)

(5) 在宅酸素療法施行患者を対象に施行したFD競技は、2.0METs、2.5METsの比較的低強度の活動であることが確認でき、運動療法中止基準に達する例はなく、継続参加を希望する意見がほとんどであり(図5)、酸



(図5)

素療法患者においても安全に施行できることが確認できた。FD競技は、酸素療法実施者

でも実施可能であることから、酸素療法未実施者にとってはより安全に実施可能と考えられ、COPD患者の身体活動性維持の一つのツールになる可能性が示唆された。この結果は、Clinical Research in Pulmonology 誌に掲載された。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

(雑誌論文)(計33件)

南方良章: COPD 病態理解の変遷と治療の新展開 COPD による身体活動性低下. Progress in Medicine. 査読無. 35(2): 219-222, 2015

南方良章: COPD の身体活動性をめぐるサイエンス 身体活動性の評価法. 査読無. 日本呼吸器学会雑誌 4(1): 8-14, 2015

南方良章: 新薬の最近の話題 ウメクリジニウム/ピランテロール配合薬. 分子呼吸器病査読無. 19(1): 79-82, 2015

平松政高、南方良章: COPD 患者と身体活動性. 呼吸と循環. 査読無. 62(6): 578-582, 2014

Honda Y, Minakata Y (9人中2番目): Feasibility of flying disc game for patients with oxygen therapy. Clin Res Pulmonol. 査読有. 2(3): 1024, 2014.

DOI:なし, URL: <http://www.jscimedcentral.com/Pulmonology/index.php>

Oka A, Minakata Y (13人中12番目): Ongoing Allergic Rhinitis Impairs Asthma Control by Enhancing the Lower Airway Inflammation. J Allergy Clin Immunol Pract. 査読有. 2(2): 172-178, 2014. DOI: 10.1016/j.jaip.2013.09.018

Ichikawa T, Minakata Y (16人中4番目): TLR3 activation augments matrix metalloproteinase production through reactive nitrogen species generation in human lung fibroblasts. J Immunol. 査読有. 192: 4977-4988, 2014. DOI: 10.4049/jimmunol.1302919

Matsunaga K, Minakata Y (15人中14番目): Changes in forced expiratory volume in 1 second over time in patients with controlled asthma at baseline. Respir Med. 査読有. 108: 976-982, 2014. DOI: 10.1016/j.rmed.2014.04.014

南方良章、早乙女徹、三原加瑞子、橋本賢一: 日本人のCOPD患者におけるウメクリジニウム/ピランテロール配合剤(UMEC/VI)の長期投与試験. 査読有. 呼吸 33(10): 1037-1047, 2014

Minakata Y (9人中1番目): Effect of transdermal tulobuterol patch on the physical activity in eight male subjects with chronic obstructive

pulmonary disease. Respir Med. 査読有. 108: 1037-1047, 2014

Minakata Y (9人中1番目): Effect of transdermal tulobuterol patch on the physical activity in eight male subjects with chronic obstructive

pulmonary disease. *Clin Res Pulmonol*. 査読有. 2(1): 1010, 2014. DOI:なし, URL: <http://www.jscimedcentral.com/Pulmonology/index.php>

Minakata Y (11人中1番目): Reduced level of physical activity in Japanese patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory investigation*. 査読有. 52: 41-48, 2014. DOI: 10.1016/j.resinv.2013.06.002

Matsunaga K, Minakata Y (6人中5番目): Difference in time-course of improvement in asthma control measures between budesonide and budesonide/formoterol. *Pulm Pharmacol Ther*. 査読有. 26(2): 189-94, 2013. DOI: 10.1016/j.pupt.2012.10.006

Hirano T, Minakata Y (9人中4番目): Persistent elevation of exhaled nitric oxide and modification of corticosteroid therapy in asthma. *Respiratory Investigation*. 査読有. 51(2): 84-91, 2013. DOI: 10.1016/j.resinv.2013.01.002

Ichikawa T, Minakata Y (12人中11番目): 25-hydroxycholesterol promotes fibroblast-mediated tissue remodeling through NF- $\kappa$ B dependent pathway. *Exp Cell Res*. 査読有. 319(8): 1176-86, 2013. DOI: 10.1016/j.yexcr.2013.02.014

Matsunaga K, Minakata Y (4人中4番目): Predictors for identifying the efficacy of systemic steroids on sustained exhaled nitric oxide elevation in severe asthma. *Allergology International*. 査読有. 62(3): 359-365, 2013. DOI: 10.2332/allergolint.12-0A-0530

Hayata A, Minakata Y (7人中6番目): Stratifying a risk for an increased variation of airway caliber among the clinically stable asthma. *Allergology International*. 査読有. 62: 343-349, 2013. DOI: 10.2332/allergolint.13-0A-0543

Hirano T, Minakata Y (9人中4番目): Relationship between alveolar nitric oxide concentration in exhaled air and small airway function in COPD. *J Breath Res*. 査読有. 7(4): 046002, 2013. DOI: 10.1088/1752-7155/7/4/046002

杉野亮人, 南方良章 (5人中2番目): 慢性閉塞性肺疾患患者の日常活動性とその評価法の確立. *日本呼吸ケア・リハビリテーション学会誌*. 査読無. 22(2): 236-241, 2013

南方良章 (1人中1番目): COPD患者の身体活動性の低下. *Modern Physician*. 査読無. 33(11), 1368-1371, 2013

南方良章 (4人中4番目): 日本人のCOPD患者におけるフルチカゾンフランカルボン酸エステル/ピランテロール配合剤 (FF/VI) の長期投与試験. *呼吸*. 査読有. 32(10): 956-967, 2013

⑳ 市川朋宏, 南方良章 (3人中3番目): 喫煙によるTLR3の発現増加-COPD急性増悪のメカニズム. *生体の科学*. 査読無. 64(5): 508-509, 2013

㉑ Koarai A, Minakata Y (12人中11番目): 25-hydroxycholesterol enhances cytokine release and toll-like receptor 3 response in airway epithelial cells. *Respir Res*. 査読有. 13(1): 63, 2012, DOI: 10.1186/1465-9921-13-63

㉒ Koarai A, Minakata Y (10人中9番目): Cigarette smoke augments the expression and responses of toll-like receptor 3 in human macrophages. *Respirology*. 査読有. 17(6): 1018-25, 2012, DOI: 10.1111/j.1440-1843.2012.02198.x

㉓ Kikuchi T, Minakata Y (13人中5番目): Increase of 27-hydroxycholesterol in the airways of patients with chronic obstructive pulmonary disease: possible role of 27-hydroxycholesterol in tissue fibrosis. *Chest*. 査読有. 142: 329-337, 2012, DOI: 10.1378/chest.11-2091

㉔ Sugiura H, Minakata Y (13人中7番目): Inhibitory effects of theophylline on the peroxynitrite-augmented release of matrix metalloproteinases by lung fibroblasts. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 査読有. 302: L764-L774, 2012, DOI: 10.1152/ajplung.00342.2011

㉕ Matsunaga K, Minakata Y (11人中8番目): Associated demographics of persistent exhaled nitric oxide elevation in treated asthmatics. *Clin Exp Allergy*. 査読有. 42: 775-781, 2012, DOI: 10.1111/j.1365-2222.2011.03945.x

㉖ Sugiura H, Minakata Y (13人中4番目): Increased 25-hydroxycholesterol concentrations in the lungs of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology*. 査読有. 17: 533-540, 2012, DOI: 10.1111/j.1440-1843.2012.02136.x

㉗ Kida Y, Minakata Y (4人中2番目): Efficacy of Noninvasive Positive Pressure Ventilation in Elderly Patients with Acute Hypercapnic Respiratory Failure. *Respiration*. 査読有. 83: 377-382, 2012, DOI: 10.1159/000328399

㉘ Sugino K, Minakata Y (9人中2番目): Validation of a compact motion sensor for the measurement of physical activity in patients with chronic

obstructive pulmonary disease.  
Respiration. 査読有. 83: 300-307, 2012,  
DOI: 10.1159/000332835

- ③⑩ Kanda M, Minakata Y (9人中2番目):  
Validation of triaxial accelerometer  
for the evaluation of physical activity  
in Japanese patients with COPD.  
Internal Med. 査読有. 51: 369-375, 2012,  
DOI: 10.2169/internalmedicine.51.6441
- ③⑪ 南方良章(1人中1番目): COPD患者の日常  
活動性評価. 呼吸. 査読無. 31(11):  
977-983, 2012
- ③⑫ 南方良章(2人中1番目): 全身炎症と併存  
症 不全を中心に. 呼吸と循環. 査読  
無. 60: 1029-1035, 2012
- ③⑬ 本多雄一, 南方良章 (7人中2番目): 短  
時間作用型 刺激薬による慢性閉塞性肺  
疾患患者の運動耐容能改善効果と改善寄  
与因子. 呼吸. 査読有. 31(11):  
1058-1064, 2012

[学会発表](計7件)

杉野亮人, 南方良章 (3人中2番目):  
COPD患者における身体活動性管理につ  
いて ~簡易型加速度計を用いた評価法の  
検討と健常者との比較~. 日本医療マネ  
ジメント学会第10回和歌山支部学術集会  
2015.01.31 御坊市民会館(和歌山県・御  
坊市)

南方良章(1人中1番目): COPDに対する身  
体活動性評価と改善に向けた取り組み.  
第24回日本呼吸ケア・リハビリテーシ  
ョン学会学術集会 ランチョンセミナー  
2014.10.25 ホテル日航奈良(奈良県・奈  
良市)

南方良章(1人中1番目): COPDにおける身  
体活動性の重要性とその評価. 第56回日  
本老年医学会学術集会・総会 ランチョ  
ンセミナー 2014.06.14 福岡国際会議  
場(福岡県・福岡市)

平松政高, 南方良章10人中2番目): ツロ  
ブテロール貼付剤のCOPD患者の身体活動  
性に対する効果. 第54回日本呼吸器学会  
学術講演会 2014.04.27 大阪国際会議  
場・リーガロイヤルホテル(大阪府・大阪  
市)

Honda Y, Minakata Y (9人中2番目):  
Possibility of flying disc game for  
maintenance of physical activity in  
patients with long term oxygen therapy.  
2013ATS International Conference,  
2013.5.19, Philadelphia (USA)

南方良章(1人中1番目): COPD患者の活動  
性低下の強度別評価とその特徴. 第53回  
日本呼吸器学会学術講演会, 2013.04.20  
東京国際フォーラム(東京都・千代田区)

Minakata Y (11人中1番目): Evaluation  
of intensity-based physical activity in  
patients with COPD. 2012 ATS  
International Conference, 2012.05.23,

San Francisco (USA)

[図書](計7件)

南方良章: 安定期の薬物療法 1.長時間  
作用性気管支拡張薬 7) ICSとLABAと  
LAMAの3剤による併用療法. COPD治療に  
おけるコンビネーションセラピー 病態  
理解から最新治療まで 一ノ瀬正和編  
医療ジャーナル社、東京 pp115-121,  
2014

南方良章: 呼吸器疾患 気管支喘息. 今日  
の治療指針 2014 監修山口徹、北原光夫、  
総編集福井次矢、高木誠、小室一成 医学  
書院、東京 pp295-298, 2014

南方良章: 各論 B-4 肺結核、B-5 肺非結  
核性抗酸菌症、B-6 誤嚥性肺炎、I-1 サル  
コイドーシス. イラストでわかる呼吸器内  
科学 一ノ瀬正和編 文光堂、東京  
pp58-59, pp60-61, pp62-63, pp124-125,  
2014

Matsunaga K, Minakata Y: Oxidative  
stress and respiratory muscle  
dysfunction. Studies on Respiratory  
Disorders. Humana Press, pp225-243,  
2014. DOI:なし

南方良章、一ノ瀬正和: IV. 治療の進歩、  
2. COPDに対する新規 2 刺激薬治療.  
Annual Review 呼吸器 2012 中外医学社、  
東京 pp175-182, 2012年1月30日

南方良章: 呼吸器疾患 吸入療法. 今日  
の治療指針 2012 山口徹、北原光夫、福  
井次矢総編集 医学書院、東京 pp262,  
2012

南方良章: COPD患者の活動性. 第33回生  
涯教育講演会テキスト 2012 社団法人日  
本呼吸器学会 pp47-59

[産業財産権]

出願状況(計0件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
出願年月日:  
国内外の別:

取得状況(計0件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
出願年月日:  
取得年月日:  
国内外の別:

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

南方 良章 (MINAKATA, Yoshiaki)  
和歌山県立医科大学・医学部・博士研究員  
研究者番号：80295815

(2) 研究分担者

( )

研究者番号：

(3) 連携研究者

( )

研究者番号：