

令和 2 年 5 月 16 日現在

機関番号：34519

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K01489

研究課題名(和文) COPD増悪因子としての呼吸と嚥下の協調性とリハビリテーションの可能性

研究課題名(英文) Coordination between breathing and swallowing as a predictor of COPD exacerbation

研究代表者

越久 仁敬 (OKU, Yoshitaka)

兵庫医科大学・医学部・教授

研究者番号：20252512

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：これまでの研究で、嚥下前後に吸息を行う頻度が高い患者群では増悪を起こしやすいことが明らかになった。これらの患者の追跡調査を行い、予後と嚥下呼吸パターンとの関連性を検討した。予後不良患者では、嚥下前後に吸息を行う頻度が有意に高かった。呼吸と嚥下の協調性は増悪関連因子であるだけでなく、予後予測因子である可能性が示唆された。

吸息から呼息への切り替わり直後の嚥下は誤嚥リスクが少なく、嚥下効率からみても、声門下圧が保たれてよいと考えられる。そこで、適切な嚥下のタイミングを音と光で訓練対象者に知らせて、呼吸と嚥下の協調性を改善させるトレーニングシステムの開発を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

私共は、これまでの研究で、COPD患者において吸息中に嚥下する頻度や嚥下後の呼吸が吸息から始まる頻度が高いことが増悪に関連することを示してきた。本研究では、嚥下前後の吸息が増悪の予測因子であるだけでなく、予後関連因子であることが明らかとなった。また、本研究において、適切な嚥下のタイミングを音と光で訓練対象者に知らせる訓練器を開発した。この訓練器を用いてCOPD患者の嚥下と呼吸の協調性を改善すれば、増悪頻度を減少できる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：We found that frequent swallowing occurred immediately following inspiration (I-SW) and/or breathing resumed with inspiration (SW-I) patterns (>25% occurrence rate) are associated with COPD exacerbation (Nagami et al., BMJ Open Resp Res, 2017). In the present study, we conducted a follow-up study, and found that frequent I-SW and/or SW-I patterns are associated with the prognosis (Sato et al., ATS annual meeting 2019). Therefore, we hypothesized that identifying such subjects and treating them to reduce the I-SW/SW-I rate may prevent COPD exacerbations. We developed a device that instructs an optimal swallowing timing to a subject by sound and light to improve the breathing-swallowing coordination.

研究分野：呼吸生理学

キーワード：COPD 呼吸と嚥下の協調性 嚥下機能 リハビリテーション

1. 研究開始当初の背景

慢性閉塞性肺疾患 (COPD) は慢性進行性の炎症性疾患で、40 歳以上の有病率は 8.6%、患者数は 530 万人と推定されている。また 2012 年の COPD による死亡者数は 16,402 人であり、以後も年々死亡者数が増え続けている極めて重要な疾患である。なかでも COPD 増悪というエピソードは、病状の進行、予後の悪化、医療費の増加を招くためその対策が急務である。研究分担者の室からは、世界に先駆けて胃食道逆流症 (GERD) が COPD 増悪の関連因子であることを前向き研究で示し、また、GERD 症状は嚥下反射の低下と関連していること、この嚥下反射異常が細菌の常在化や COPD 増悪と関連していることを報告した。GERD が COPD 増悪の重要な関連因子であることは、その後の大規模観察研究でも異なるコホートから繰り返し報告されたが、GERD をプロトンポンプ阻害薬 (PPI) で治療しても COPD の増悪率は改善しないという予想外の事実も浮かび上がってきた。このことは、隠れた交絡因子の存在を示唆している。我々は、嚥下機能異常が COPD を増悪させると共に、上気道のクリアランス低下や微少誤嚥を介して GERD を症状として顕在化させている交絡因子であるという仮説を立て、この仮説を検証するため、無拘束長時間嚥下活動記録解析システム (嚥下モニター) を開発し、2014 年より COPD 患者の増悪イベントと覚醒時の嚥下状態との関連性を前向きに観察研究してきた。その結果、嚥下の前か後に吸息する頻度が高い患者群は増悪しやすいことが明らかとなった (図 1: Nagami S et al. *BMJ Open Respir Res.* 2017)。

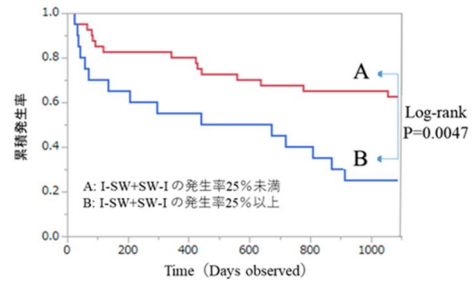


図 1

2. 研究の目的

本研究の目的は、嚥下モニターを実施し、増悪イベントの観察研究を行った COPD 患者の追跡調査を行い、予後、嚥下呼吸パターンと肺機能低下との関連性の検討を行うこと、また、呼吸 - 嚥下パターンをバイオフィードバックによって改善させることが可能かどうかを明らかにすることであった。

3. 研究の方法

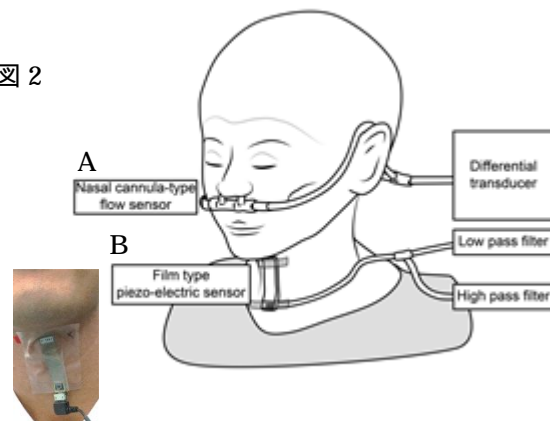
追跡調査は、京都大学医学部附属病院呼吸器内科外来に通院中の COPD 患者で、研究への参加に同意を得られた方を対象として実施した。呼吸 嚥下パターンの解析は産学連携で開発した嚥下モニターを用いて行った。

なお、当初予定していた睡眠時の嚥下状態の計測は、計測方法の検証 (後述) に時間を要したのと、分担研究者の異動のために実施し得なかった。また、バイオフィードバックによる呼吸と嚥下の協調性の矯正は、訓練器の開発に時間を要したため、実際に COPD 患者に適用するには至らなかった。

【試験機器】

嚥下モニターシステムは、装置本体、鼻カニューレ (図 2A)、フィルムセンサ (図 2B) で構成される。非侵襲長時間にわたって嚥下の呼吸相におけるタイミング、嚥下時の喉頭の動きを計測できることが特徴である。計測されたデータは、SD カードに保存し、PC に読み込んで数値計算言語 matlab で記述したオリジナルプログラムで誤嚥リスクのある嚥下 - 呼吸パターンや呼吸相における嚥下タイミングを解析した。

図 2



Nagami S et al. *BMJ Open Respir Res.* 2017.

【検査食】

県立広島大学栢下研究室より提供される、かたさ (N/m<sup>2</sup>)・凝集性・付着性 (J/m<sup>2</sup>) の 3 項目について物性が完全にコントロールされた 3 種類の検査食 (嚥下ピラミッド分類で L0 (図 3)、L2、L3 に相当) と水を用いた。



図 3

#### 4. 研究成果

追跡調査が可能であった 46 名のうち、14 名が死亡・頻回増悪・通院不能/在宅移行など予後不良であり、予後不良患者では、通常見られる呼気 嚙下 呼気パターン（図 4：E-SW-E）ではなく、吸息 嚙下パターン（図 5A：I-SW）や嚙下 吸息パターンの頻度（図 5B：SW-I）が有意に高かった。また、呼吸と嚙下の協調性を再評価できた 25 名においては、嚙下前後に吸息を行う頻度の減少傾向を認めた。以上の結果より、呼吸と嚙下の協調性は増悪関連因子であるだけでなく、予後予測因子である可能性が示唆された。以上の結果を、第 59 回日本呼吸器学会学術講演会および American Thoracic Society 2019 International Conference において報告した。

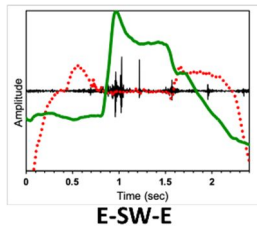


図 4 通常見られる呼気-嚙下-呼気 (E-SW-E) パターン

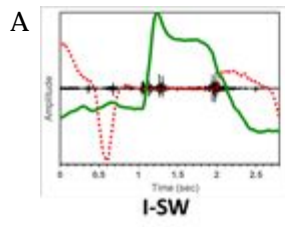
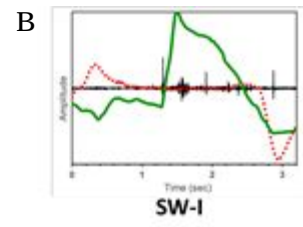


図 5 A: 吸息直後に嚙下が起きる (I-SW) パターン、



B: 嚙下直後に吸息が起きる (SW-I) パターン。

睡眠時の呼吸 嚙下パターンの解析については、我々の開発した嚙下モニター (Yagi et al., MBEC 55:1001-1017, 2017) での解析結果と、オトガイ下 (舌骨上筋群) と甲状舌骨筋の筋電図からの目視による嚙下の検出結果の一致度が悪く、まず信頼できる睡眠中の嚙下検出アルゴリズムの確立が必要と考えられた。そこで、嚙下箇所が押しボタン信号で記録されている嚙下モニターデータに畳み込みニューラルネットワーク (CNN) を用いたディープラーニングを行い、嚙下箇所の検出を試みた。3 層の CNN と 3 層の全結合層からなるネットワークを異なる非嚙下区間データセットで繰り返し学習させたところ、精度 90% を達成した。

嚙下反射が起きてから次の吸息が始まるまでの時間は、吸息から呼気への切り替わり付近で嚙下が起こった時に最大となり、呼息から吸息への切り替わり直前で嚙下が起こった時に最小となる (Paydarfar et al. J Physiol, 1995)。従って、タイミング的に言えば、吸息から呼息への切り替わり直後の嚙下は比較的に安全な嚙下であり、呼息から吸息への切り替わり直前の嚙下は最も誤嚙を起こしやすい嚙下と言える。また、嚙下効率の観点からは、声門下圧が陽圧に保たれていることが嚙下効率にとって重要であり、実際、ほとんどの嚙下反射は機能的残気量よりある程度高い肺気量位で起こっている。したがって、吸息から呼息への切り替わり直後のタイミングを音と光で訓練対象者に知らせ、呼吸と嚙下の協調性と嚙下効率の最適化を図るトレーニングシステムの開発を行った (図 6)。トレーニングシステムは、訓練器本体 (図 6A) と、フィルム状伝導素材を用いた呼吸計測ウェアラブル端末 (図 6B) から構成されており、訓練器本体に組み込まれたプログラムによって、呼吸計測ウェアラブル端末から出力される胸郭径変化に応じた信号から吸息 呼息の切り替わるタイミングを検出し、その時点から一定の条件を満たす時間だけ音と光を出す仕様となっている (図 7)。本システムを健常被検者で、液体を口腔内に保持しておいて合図と共に嚙下するテストしたところ、適切なタイミングでの嚙下が可能であった。しかし、COPD 患者では嚙下惹起が遅延していたり、液体の口腔内保持が困難であったりという問題が考えられるため、さらなる検討が必要である。

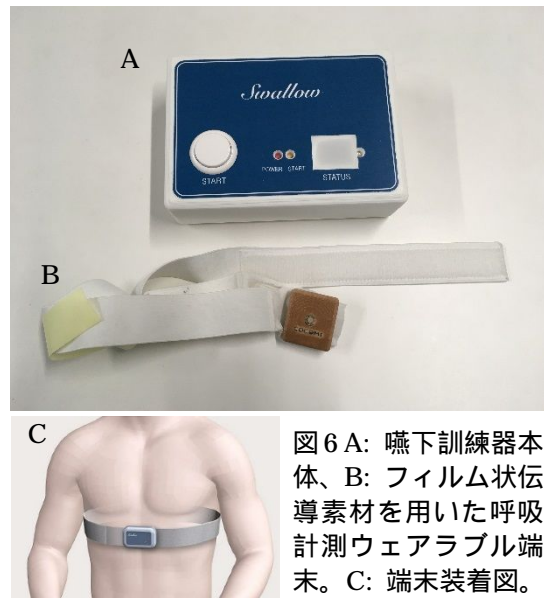


図 6 A: 嚙下訓練器本体、B: フィilm 状伝導素材を用いた呼吸計測ウェアラブル端末。C: 端末装着図。

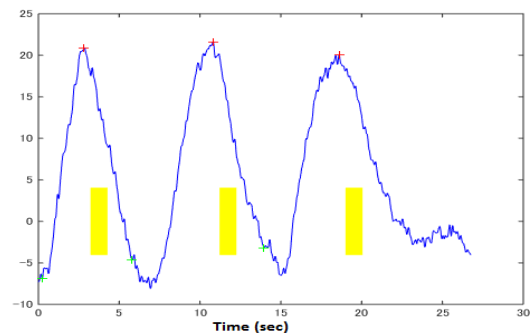


図 7: 嚙下訓練器の動作確認図。胸郭径変化に応じた信号から吸息 呼息の切り替わるタイミングを検出し (+)、黄色のバーで示す区間に光と音を出力している。

5. 主な発表論文等

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

1. 著者名 越久 仁敬	4. 巻 55
2. 論文標題 【高齢者の誤嚥・肺炎予防up-to-date】 嚥下と呼吸の協調・連関	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Geriatric Medicine	6. 最初と最後の頁 1185-1189
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 越久 仁敬	4. 巻 9
2. 論文標題 慢性閉塞性肺疾患（COPD）とサルコペニア	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 嚥下医学	6. 最初と最後の頁 31-36
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 3件／うち国際学会 4件）

1. 発表者名 Oku Y.
2. 発表標題 Coordination between swallowing and breathing: pathophysiology and its clinical significance
3. 学会等名 9th Congress of the Federation of the Asian and Oceanian Physiological Societies (FAOPS)（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 永見 慎輔、佐藤 晋、越久 仁敬、佐藤 篤靖、田辺 直也、八木 直美、福永 真哉、平井 豊博、室 繁郎
2. 発表標題 COPD患者における嚥下-呼吸協調異常の長期経過と予後
3. 学会等名 第59回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Oku Y, Yagi N, Nagami S.
2. 発表標題 Inspiration before or after swallow - predisposition to aspiration and exacerbation?
3. 学会等名 7th ESSD Congress (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 越久 仁敬
2. 発表標題 呼吸器疾患における呼吸と嚥下の協調性
3. 学会等名 第57回日本呼吸器学会学術講演会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 越久 仁敬
2. 発表標題 呼吸と嚥下の協調性の生理学
3. 学会等名 第111回臨床呼吸生理研究会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Oku Y.
2. 発表標題 Coordination between breathing and swallowing and exacerbation of respiratory diseases
3. 学会等名 The 24th Congress of Asian Pacific Society of Respirology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sato S, Nagami S, Oku Y, Sato A, Tanabe N, Yagi N, Hirai T, Muro S.
2. 発表標題 Breathing-Swallowing Discoordination Is Associated with Poor Prognosis in Patients with COPD.
3. 学会等名 American Thoracic Society 2019 International Conference (国際学会)
4. 発表年 2019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	佐藤 晋 (SATO Susumu) (40378691)	京都大学・医学研究科・助教  (14301)	
研究分担者	室 繁郎 (MURO Shigeo) (60344454)	奈良県立医科大学・医学部・教授  (24601)	
連携研究者	永見 慎輔 (NAGAMI Shinsuke) (60744042)	川崎医療福祉大学・医療技術学部・助教  (35309)	
連携研究者	八木 直美 (YAGI Naomi) (40731708)	姫路獨協大学・医療保健学部・准教授  (34521)	
連携研究者	森田 智視 (MORITA Satoshi) (60362480)	京都大学・医学研究科・教授  (14301)	

