

令和 5 年 6 月 20 日現在

機関番号：14501

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2022

課題番号：18K10744

研究課題名（和文）慢性閉塞性肺疾患における運動耐容能と呼吸パターンに関する研究

研究課題名（英文）Study on exercise tolerance and breathing patterns in chronic obstructive pulmonary disease

研究代表者

石川 朗（Ishikawa, Akira）

神戸大学・保健学研究科・教授

研究者番号：10295371

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）：正確な呼吸数の把握には気流センサやカプノメーターをマスクや鼻カニューレに装着して計測される。鼻カニューレは酸素療法を行う場合には装着が難しく、フェイスマスクは圧迫感や不快感が強いため重症患者には装着の負担が大きい。

我々はストレッチセンサを用いて運動時にも簡便に胸郭運動から呼吸数を計測する装置を開発した。同センサを用いて健常若年者を対象にトレッドミル歩行中の呼吸数を測定した実験では、気流センサと比較して誤差3回以内の高い精度を達成した。

本研究ではウェアラブルセンサを用いた呼吸数計測装置を用いてCOPD患者の時間内歩行試験で呼吸数が運動耐容能とどのような関連があるのかを検証した。

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）は、タバコ煙を主とする粒子への曝露により生じる慢性的炎症性疾患であり、気流閉塞によって労作時の息切れを主症状とする。息切れにより低下するCOPDの運動耐容能は、時間内歩行試験によって評価することが推奨されている。代表的な時間内歩行試験である6分間歩行試験は、歩行距離が運動耐容能を反映するだけでなく、生命予後とも関連する。

したがって、6分間歩行試験における呼吸数が運動耐容能とどのような関連があるのか、更に低酸素血症と呼吸数の関連についての検討は、COPDの予後を検証する上で貴重な指標となる。

研究成果の概要（英文）：Accurate respiration rate is measured by attaching an airflow sensor or capnometer to a mask or nasal cannula. It is difficult to wear a nasal cannula when performing oxygen therapy, and a face mask causes a strong feeling of oppression and discomfort, making it a heavy burden for severely ill patients to wear. We have developed a device that easily measures respiratory rate from chest movement during exercise using a stretch sensor. In an experiment in which the sensor was used to measure the respiration rate while walking on a treadmill in healthy young people, it achieved high accuracy with an error of less than 3 times compared to the airflow sensor.

In this study, we examined the relationship between respiratory rate and exercise tolerance in a timed walking test of COPD patients using a respiratory rate measuring device using a wearable sensor.

研究分野：呼吸リハビリテーション

キーワード：呼吸リハビリテーション COPD 6分間歩行試験 ストレッチセンサ 呼吸数 胸郭運動 運動耐容能 低酸素血症

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

慢性閉塞性肺疾患 (COPD) は、タバコ煙を主とする粒子への曝露により生じる慢性の炎症性疾患であり、気流閉塞によって労作時の息切れを主症状とする。息切れにより低下する COPD の運動耐容能は、時間内歩行試験によって評価することが推奨されている¹。代表的な時間内歩行試験である 6 分間歩行試験 (6MWT) は、歩行距離が運動耐容能を反映するだけでなく、生命予後とも関連する。一方、6MWT 中の呼吸数については、詳細な検討はされていない。

正確な呼吸数の把握には気流センサやカプノメーターをマスクや鼻カニューレに装着して計測される。鼻カニューレは酸素療法を行う場合には装着が難しく、フェイスマスクは圧迫感や不快感が強いため重症患者には装着の負担が大きい。我々はストレッチセンサを用いて運動時にも簡単に胸郭運動から呼吸数を計測する装置を開発した。同センサを用いて健常若年者を対象にトレッドミル歩行中の呼吸数を測定した実験では、気流センサと比較して誤差 3 回以内の高い精度を達成した²。本研究ではウェアラブルセンサを用いた呼吸数計測装置を用いて COPD 患者の時間内歩行試験で呼吸数が運動耐容能とどのような関連があるのか、更に低酸素血症と呼吸数の関連について三つの実験を行い検証した。

尚、本研究は所属機関および各医療機関での倫理委員会の承認を経て行われた。被検者は研究に先立ち書面による説明と同意を得た。

2. 研究の目的

(1) 実験 1

新たな呼吸数計測システムを用いて、6MWT における呼吸数が COPD の運動耐容能に与える影響を検証することを目的とした。

(2) 実験 2

上記のウェアラブルセンサを用いて COPD 患者の 6MWT 中の呼吸数を測定し、地域在住高齢者と比較し COPD 患者の呼吸数の特徴について検討することを目的とした。

(3) 実験 3

COPD 患者の 6MWT 中の運動誘発性低酸素血症 (EID) の有無で呼吸数に差があるかを明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 実験 1

健常若年者および診療で 6MWT を処方された安定期の COPD 患者を対象とした。6MWT の測定は、標準的な手法に準じて行った³。実験の参加者は、ひずみセンサを用いた呼吸数計測装置 (C-STRETCH, バンドー化学, Hyogo)、カプノメーター (WEC-7301, NIHONKODEN, Tokyo) 携帯用パルスオキシメーター (WristOx2, Nonin) を装着して歩いた。ひずみセンサは被検者の剣状突起の高さ付近に水平に位置し、ベルクロテープにて背部で固定した。呼吸数、脈拍数および経皮的酸素飽和度 (SpO₂) は 1 秒毎に測定され 1 分毎の値を分析に用いた。呼気終末二酸化炭素分圧は、カプノメーター (WEC-3500, Nihonkoden Inc.) により取得した。

(2) 実験 2

65 歳以上の 3 施設の安定期慢性閉塞性肺疾患患者と 1 つの地域在住高齢者に対する横断研究を行った。COPD 群の対象は 2018 年 3 月から 2020 年 3 月までの期間に 3 つの共同研究機関 (加古川市 A 病院、神戸市 B 病院、札幌市 C 病院) で 6MWT を処方された 65 歳以上 COPD 安定期外来

通院患者(COPD 群) 67 名とした。対照群は D 市の郊外のニュータウンエリアに住む 65 歳以上地域在住高齢者(Community dwelling elderly : CDE 群)25 名とした。6 MW の測定は、実験 1 に準じて実施した。

(3) 実験 3

対象は 2018 年 4 月～2019 年 12 月までに X 市の A 病院 (急性期中核病院)、Y 市の B 病院 (急性期総合病院)、Z 市の C 病院 (回復期～療養病院)の 3 施設に外来受診した安定期 COPD とした。6 MWT の測定は、実験 1 に準じて実施した。

4 . 研究成果

(1) 実験 1

COPD59 名と若年成人 22 名を分析対象とした。6MWD の平均 \pm SD は若年者が 607 ± 84 m、COPD 患者は 407 ± 103 m で COPD 患者が有意に短かった。 $\%6MWD$ についても COPD 患者が有意に低かった。安静時において COPD は PR、RR は有意に高く、SpO₂ および ETCO₂ は有意に低く、 $\%PR$ による運動負荷は COPD が有意に高かった。1 分毎の RR を比較すると COPD も若年健常群も開始 1 分目から急激に呼吸数は増加し、4 分目以降は増加量が小さくなっていった (図 1)。歩行後は 2 分かけて歩行前安静時の値近くに回復していた。RR の時系列値を COPD と若年健常群の間で比較すると、時間と群分けの交互作用は認められず、群分けおよび測定時間の有意な主効果が認められた。多重比較の結果は、COPD が若年者よりも安静時、歩行 1 分目と 2 分目、歩行後 3 分間において有意差をもって RR が多くなっていた。

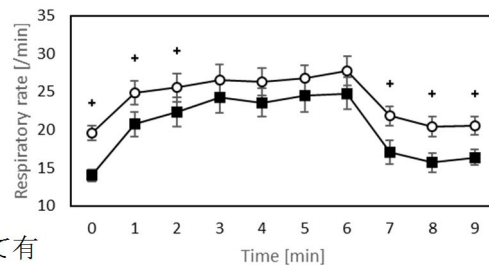


図 1. 呼吸数の時系列変化。白丸COPD群、黒四角若年者群。

本実験では 6MWT における持続的な呼吸数のモニタリングを行い、試験中の呼吸数は若年健常者に比べて一貫して高いものの時系列変化のパターンは類似であることが明らかになった。6MWT 直後の呼吸数は運動耐容能との関連があることが示された。

(2) 実験 2

解析対象者は COPD 群が 45 名、CDE 群が 22 名となった。男女比、平均年齢、BMI、胸郭拡張差に有意差は認められなかった。GOLD 分類では が 5 名、 が 23 名、 が 16 名、 が 1 名となり と が 87% を占めた。Pack - years は COPD 群が有意に高値であった。mMRC は COPD 群が有意に高値であった。肺機能検査では FVC に有意差はなく、FEV₁/FVC、 $\%FEV_1$ は COPD 群が有意に低い値となった。尚、CDE 群の中に COPD の診断基準である FEV₁/FVC が 70%未満⁴の者が 5 名含まれていた。RR の経時的変化では、CDE、COPD 群ともに上昇し続ける者、上昇した後下降する者、大きな変化が見られない者など、複数のパターンがみられた。慢性閉塞性肺疾患患者は歩行前の呼吸数が有意に多く、1 分目から 6 分目の呼吸数上昇幅と歩行終了後の呼吸数の減少幅が有意に小さくなった。その他の呼吸数に、2 群間の有意な差はみられなかった。

本研究より、呼吸数は両群とも個人差が大きい、COPD 患者の呼吸数は安静時より多く、1 分目から 6 分目の呼吸数上昇幅と歩行終了後の呼吸数減少幅が小さい特徴があった。

(3) 実験 3

解析対象者は 47 名であり、6MWT 中の EID の有無による群分けの結果、EID 群 31 名、non EID 群 16 名であった。6MWT 中の EID の有無による 2 群間比較の結果、年齢、性別、BMI、Packyears、CAT、mMRC には有意な差はなかったが、EID 群の FEV₁/FVC、 $\%FEV_1$ は non EID 群と比較し有意に低かった。

RRの経時的変化として、EID群、non EID群ともに歩行1分目から大きく増加した。Non EID群に対するEID群の歩行中の呼吸数はrest RRよりも上昇したままそれを維持した。また、non EID群は歩行終了後1分目でrest RRの水準まで回復したが、EID群は歩行終了後3分以内にrest RRの水準には回復しない傾向がみられた。SpO₂の経時的変化として、non EID群は歩行6分間のおおきな低下はないが、EID群は1分目から大きく低下し、6分目まで低下した状態を維持した。また、歩行終了後1分目から上昇し、3分目でrest SpO₂の水準まで回復する傾向がみられた。

本実験よりCOPD患者の6MWT中の呼吸数はEIDの有無によって差はなく、その要因には6MWTが自己ペース歩行試験であること、分時換気量代償の影響、COPD重症度や病態による影響などが推察された。

(4) 全体を通し

本研究では、ウェアラブルセンサを用いて非侵襲的にCOPD患者の6MWTにおける呼吸数の特徴を明らかにするとともに、運動耐容能、運動誘発低酸素血症との関連を検討した。その結果、6分間歩行試験中の呼吸数は若年健常者に比べて一貫して高いものの時系列変化のパターンは類似であることが明らかになった。更に、地域在住高齢者と比べると呼吸数は両群とも個人差が大きいですが、COPD患者の呼吸数は安静時より多く、1分目から6分目の呼吸数上昇幅と歩行終了後の呼吸数減少幅が小さい特徴が認められた。また、COPD群においては、6MWT直後の呼吸数は運動耐容能との関連があることが示された。更に、COPD患者を対象に6MWT中の呼吸数とEIDの関連では、呼吸数はEIDの有無による差はないことが明らかとなった。

本研究のデータはCOPDの運動機能評価として広く利用される6MWTにおける呼吸数の指標の基礎的な知見を提供する結果である。今後、これらの指標と身体活動、生命予後、急性増悪等の臨床上重要なアウトカムとの関連を縦断的にみていくことが課題である。

最後に本研究をまとめるにあたり、共同研究者の山本暁生氏、細部の実験補助をいただいた小林正明氏、角田早紀氏に深謝する。

<引用文献>

1. Holland AE, Spruit MA, Troosters T, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. *The European respiratory journal*. Dec 2014;44(6):1428-46.
2. Yamamoto A, Nakamoto H, Bessho Y, et al. Monitoring respiratory rates with a wearable system using a stretchable strain sensor during moderate exercise. *journal article. Medical & biological engineering & computing*. Dec 2019;57(12):2741-2756.
3. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *American journal of respiratory and critical care medicine*. Jul 1 2002;166(1):111-7. doi:10.1164/ajrccm.166.1.at11027. Zou H, Zhang J, Chen X, et al. Reference Equations for the Six-Minute Walk Distance in the Healthy Chinese Han Population, Aged 18-30 Years. *journal article. BMC Pulmonary Medicine*. August 29 2017;17(1):119.
4. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report. GOLD Executive Summary. *American journal of respiratory and critical care medicine*. Mar 1 2017;195(5):557-582.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 1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 A. Yamamoto, H. Nakamoto, T. Yamaguchi, H. Sakai, M. Kaneko, S. Ohnishi, et al.	4. 巻 190
2. 論文標題 Validity of a novel respiratory rate monitor comprising stretchable strain sensors during a 6-min walking test in patients with chronic pulmonary obstructive disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Respir Med	6. 最初と最後の頁 106675
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 有
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 Yamamoto, A., Nakamoto, H., Bessho, Y., Watanabe, Y., Oki, Y., Ono, K., Fujimoto, Y., Terada, T., Ishikawa, A.,	4. 巻 57
2. 論文標題 Monitoring respiratory rates with a wearable system using a stretchable strain sensor during moderate exercise	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Med Biol Eng Comput	6. 最初と最後の頁 2741-2756
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5件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 山本暁生, 中本裕之, 澤田格, 大澤悟志, 別所侑亮, 金子正博, 酒井英樹, 西馬照明, 大西伸悟, 石川朗.
2. 発表標題 6分間歩行試験におけるCOPD患者の呼吸循環応答と歩行距離の関連
3. 学会等名 第29回日本呼吸ケアリハビリテーション学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山本暁生, 中本裕之, 澤田格, 大澤悟志, 岩田優助, 別所侑亮, 金子正博, 酒井英樹, 山口卓巳, 門浄彦, 西馬照明, 大西伸悟, 藤本由香里, 石川朗.
2. 発表標題 慢性閉塞性肺疾患における6分間歩行試験中の呼吸数に関する研究
3. 学会等名 第59回日本呼吸器学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Akio Yamamoto, Hiroyuki Nakamoto, Yusuke Bessho, Yukari Fujimoto, Yutaro Oki, Yusuke Iwata, Akira Ishikawa.,
2. 発表標題 "Comparison of two noninvasive devices for measuring respiratory rates without a facemask during walking"
3. 学会等名 23th congress of the Asian Pacific Society of Respiriology, Taipei.
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山本暁生、中本裕之、澤田格、大澤悟志、岩田優助、別所侑亮、藤本由香里、石川朗
2. 発表標題 慢性閉塞性肺疾患に対する6分間歩行試験における呼吸数計測システムの開発
3. 学会等名 第28回日本呼吸ケアリハビリテーション学会、千葉
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山本暁生、中本裕之、別所侑亮、大澤悟志、石川朗
2. 発表標題 ウェアラブルセンサを用いた慢性閉塞性肺疾患患者の6分間歩行試験における呼吸関連指標の計測の試み
3. 学会等名 第43回日本運動療法学会学術集会、金沢
4. 発表年 2018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	山本 暁生 (Yamamoto Akio) (30758842)	神戸大学・保健学研究科・助教 (14501)	

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
---------	---------