

令和 4 年 5 月 28 日現在

機関番号：24601

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K17642

研究課題名(和文)呼吸波形解析を活用してCOPDの呼吸困難を読み解く 新たな呼吸法開発を目指して

研究課題名(英文) Resting breathing instability as an assessment tool for dyspnea in COPD

研究代表者

藤田 幸男 (Fujita, Yukio)

奈良県立医科大学・医学部・助教

研究者番号：60571023

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円

研究成果の概要(和文)：慢性閉塞性肺疾患(COPD)の主な自覚症状の一つは呼吸困難であり、呼吸困難の評価は重要である。本研究では、44名のCOPD患者の呼吸波形をモニタリングし、呼吸パターン(不規則呼吸)と呼吸困難やQOL、増悪との関連を検討した。一呼吸毎の一回呼吸時間と一回換気量の変動係数を算出し、呼吸不規則性指標とした。その結果、呼吸不規則性指標は、年齢、BMI、呼吸機能と関連を示さなかったが、呼吸不規則性が大きいほど呼吸困難を自覚しやすく、QOLは損なわれていた。また、呼吸不規則性指標は増悪の予測因子である可能性が示唆された。以上より、覚醒時呼吸不規則性はCOPDの病態評価として有用と考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

呼吸パターンは個々に固有のものである。今回、COPD患者の呼吸不規則性を調査した。その結果、COPD患者において、不規則呼吸が呼吸困難や健康関連QOLと関連し、さらには増悪の予測因子になりえることがわかった。今回用いた呼吸波形解析は、客観的で非侵襲的な検査法である。そのため、今後、呼吸波形解析が日常診療に組み込まれ、呼吸の安定化がCOPD治療の新たな治療戦略になり得る可能性を秘めていると考える。

研究成果の概要(英文)：This study aimed to investigate whether resting breathing instability during wakefulness was associated with dyspnea and whether breathing instability can be a novel predictor of clinical outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Breathing instability was evaluated with the coefficient of variation for breath-by-breath respiratory duration and tidal volume (VT). Breathing instability was not associated with age, body mass index, and pulmonary function variables. The coefficients of variation for VT were significantly higher in patients with dyspnea and coefficient of variation values were also correlated with several health-related quality of life domains. The exacerbation frequency was associated with the coefficient of variation for VT. Resting breathing pattern during wakefulness is a novel assessment tool for severity of dyspnea, which can be one of the predictors for exacerbation in patients with COPD.

研究分野：呼吸生理

キーワード：COPD 呼吸波形解析 呼吸不規則性 呼吸困難 健康関連QOL 増悪

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) の重要な自覚症状は労作時呼吸困難である。労作時呼吸困難は、身体非活動性をもたらし、ADL や QOL に影響を及ぼすだけでなく、COPD の独立した予後不良因子である。そのため、実臨床において、呼吸困難感を評価することは重要と考える。呼吸は、遺伝的要因 (一卵性双子の呼吸は似ている) 心因的要因 (パニック障害の呼吸は乱れている) から影響を受け、また、疾患特異性 (間質性肺炎が進行する浅く速い呼吸になる、心不全ではチェンストークス呼吸を呈する) を有する。すなわち、呼吸パターンは様々な要因で修飾されるといえる。また、COPD には増悪を起こしやすいフェノタイプや一秒量の経年的低下が大きいフェノタイプがあるように、様々なフェノタイプがある。そこで、COPD の中に、呼吸が不規則な一群があり、そのような一群では呼吸困難を自覚しやすく、健康関連 QOL が損なわれているのではないかと考えた。

2. 研究の目的

COPD 患者の呼吸をモニタリングし、安静時呼吸パターンと呼吸困難、呼吸機能、健康関連 QOL、増悪との関連を検討する。

3. 研究の方法

外来通院中の安定期 COPD 患者

評価項目

1) 労作時呼吸困難の評価:

the modified British Medical Research Council (mMRC) スケール
mMRC < 2 と mMRC ≥ 2 に分類して

2) 健康関連 QOL の評価:

St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)

3) 呼吸機能: 一秒量: FEV₁、肺活量 (VC)、残気量 (RV)、拡散能 (DLco)

動脈血液ガス分析: 動脈血酸素分圧 (PaO₂)、動脈血二酸化炭素分圧 (PaCO₂)

4) 増悪の有無 (登録後 1 年間)

研究モニタリングおよび呼吸不規則性指標の算出方法

Respiratory inductance plethysmography (RIP) を用いて覚醒時安静呼吸を約 15 分間モニタリングする。そこから、5 分間の安定した呼吸波形を抽出する。呼吸不規則性の指標として一回呼吸時間 (T_{tot}) 一回換気量 (V_T) の変動係数 (coefficient of variation: CV) を算出し、呼吸不規則性指標とした。

4. 研究成果

本対象 44 名の患者背景を表 1 に示す。

男性が約 90% で、平均年齢は 71.0 ± 8.3 歳、BMI 21.5 ± 3.5 kg/m² であった。COPD 病期では軽症 (期): 14 名、中等症 (期) 23 名、重症 (期) 6 名、最重症 (期) 1 名と軽症 ~ 中等症が多かった。

呼吸不規則性指標と各パラメータとの関連を検討したところ、呼吸不規則性指標は、年齢、BMI、呼吸機能 (一秒量、肺活量、残気量、拡散能)、動脈血酸素分圧・二酸化炭素分圧と関連を示さなかった。

表 1: 患者背景

性別 (男性/女性)	41/3
年齢 (歳)	71.0 ± 8.3
BMI (kg/m ²)	21.5 ± 3.5
喫煙指数 (pack-year)	67.5 ± 30.1
%FEV ₁	68.5 ± 23.5
COPD 病期分類 (I / II / III / IV)	14 / 23 / 6 / 1
%VC (%)	104.6 ± 19.5
%RV (%)	124.9 ± 33.5
%DLco (%)	54.9 ± 22.5
PaO ₂	73.6 ± 9.6
PaCO ₂	41.0 ± 4.6

呼吸困難が弱い群 (mMRC<2) は 26 名、呼吸困難が強い群 (mMRC ≥ 2) は 18 名認められた。mMRC ≥ 2 では、一回換気量の変動係数はより高値 (呼吸がより不規則) (mMRC < 2: 26.4 ± 7.4%, mMRC < 2: 20.3 ± 6.4%, p=0.006) を示した。mMRC ≥ 2 を従属変数としてロジスティック回帰を行ったところ、労作時呼吸困難には、一回換気量の変動係数と%FEV₁が関連していた(表 2)。

図1:呼吸困難と一回換気量の変動係数との関係

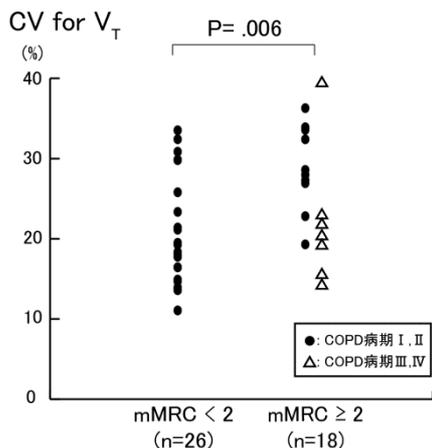


表2:ロジスティック回帰(従属変数:MRC ≥ 2)

変数	単変量		多変量	
	OR (95% CI)	p value	OR (95% CI)	p value
年齢	0.962 (0.892-1.038)	0.321
BMI	0.930 (0.777-1.112)	0.424
%FEV ₁	0.935 (0.894-0.977)	0.003	0.911 (0.855-0.970)	0.004
%VC	0.980 (0.949-1.013)	0.233
%RV	1.024(0.998-1.052)	0.076	0.979 (0.938-1.022)	0.336
%DLco	0.972 (0.937-1.007)	0.113
PaO ₂	0.976 (0.911-1.046)	0.491
CV for Ttot	1.005 (0.926-1.091)	0.905
CV for V _T	1.134 (1.030-1.250)	0.010	1.192 (1.030-1.378)	0.018

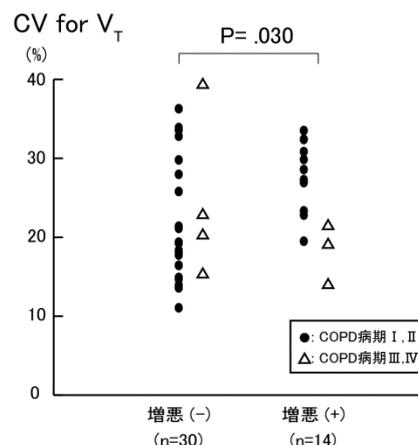
呼吸不規則性指標 (一回呼吸時間の変動係数、一回換気量の変動係数) は、健康関連 QOL の質問票である SGRQ の Total score や activity (活動) と関連を示した。

1 年間で 14 名増悪を認められたのは。増悪を認めたものは、一回換気量の変動係数の変動係数は高値を示した (増悪あり 25.9 ± 5.9%、増悪なし 21.3 ± 7.6% , p=0.030) (図 2)

以上より、

COPD 患者において、覚醒時の呼吸不規則性指標は呼吸困難、健康関連 QOL と関連し、増悪リスクの指標になる可能性が示唆された。覚醒時安静呼吸不規則性は COPD の病態評価として有用であると考えられる。

図2:増悪と一回換気量の変動係数との関係



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Fujita Y, Yamauchi M, Yoshikawa M, Yamamoto Y, Sakaguchi K, Fujioka N, Ibaraki T, Muro S.	4. 巻 66
2. 論文標題 Resting Breathing Instability During Wakefulness as a Predictor of Clinical Outcome in COPD.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Respir Care	6. 最初と最後の頁 1477-1484
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.4187/respcare.08877.	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 Fujioka N, Kitabatake M, Ouji-Sageshima N, Ibaraki T, Kumamoto M, Fujita Y, Hontsu S, Yamauchi M, Yoshikawa M, Muro S, Ito T.	4. 巻 16
2. 論文標題 Human Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells Ameliorate Elastase-Induced Emphysema in Mice by Mesenchymal-Epithelial Transition.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int J Chron Obstruct Pulmon Dis	6. 最初と最後の頁 1477-1484.
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2147/COPD.S324952.	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 Ibaraki T, Tomoda K, Fujioka N, Sakaguchi K, Fujita Y, Yamamoto Y, Hontsu S, Yamauchi M, Yoshikawa M, Tanabe N, Tanimura K, Sato S, Saeki K, Muro S.	4. 巻 60
2. 論文標題 Fractal dimension in CT low attenuation areas is predictive of long-term oxygen therapy initiation in COPD patients: Results from two observational cohort studies.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Respir Investig	6. 最初と最後の頁 137-145
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.resinv.2021.09.001	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 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 藤田幸男
2. 発表標題 呼吸不規則性指標を用いた慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者の病態評価
3. 学会等名 第22回IREF
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 藤田幸男
2. 発表標題 呼吸不規則性指標を用いた慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者の病態評価
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学術集会
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
---------------------------	-----------------------	----

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