

令和 6 年 5 月 7 日現在

機関番号：84425

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K11307

研究課題名（和文）慢性閉塞性肺疾患に対する呼気圧負荷トレーニングの有効性の検討および適応基準の決定

研究課題名（英文）Efficacy and applicability of expiratory pressure load training in patients with chronic obstructive pulmonary disease

研究代表者

三木 啓資（MIKI, Keisuke）

独立行政法人国立病院機構大阪刀根山医療センター（臨床研究部）・独立行政法人国立病院機構大阪刀根山医療センター・研究員（移行）

研究者番号：50740388

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）：これ迄、下気道疾患である慢性閉塞性肺疾患（COPD）の換気制限は末梢気道によるとされ、須らく吸入薬中心に治療されるも運動耐容能の十分な改善には至らなかった。本研究では、上気道、特に運動中の声門に着目し3ヵ月間の呼気圧負荷トレーニング（EPT）を全病期のCOPDに行い、運動耐容能を評価項目とする多施設無作為化コントロール比較試験が実施された。EPT後、全病期のCOPDで運動中の声門開大化と共に漸増負荷試験で最高酸素摂取量向上および定常負荷試験で運動持続時間延長が得られた。重症-最重症症例においてEPT後、自覚症状の改善も得られた。EPTによる重篤な有害事象はなく、EPTの忍容性は良好であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

下気道疾患である慢性閉塞性肺疾患（COPD）の換気制限は永らく末梢気道閉塞によるとされ、吸入薬中心の治療がなされるも運動耐容能の十分な改善には至らなかった。本研究において、EPT後、重症度に拘わらず運動耐容能の改善が得られたことは、下気道疾患であるCOPDの換気制限が上気道の声門閉塞に影響しているという新たな疾患概念、更には上気道調節が日常生活における機能的活動レベルを超えた運動耐容能の獲得という新たな治療概念に結び付く可能性があり、又一方で、EPTは安価であり、高齢者でも自宅で簡単に出来ることから、医学的のみならず、本研究の経済的、社会的意義は高い。

研究成果の概要（英文）：Ventilatory limitation in chronic obstructive pulmonary disease (COPD), which is a lower respiratory tract disease, has usually been attributed to the peripheral airways, and although treatment has long focused on inhalation therapy, it has not led to improvements in exercise tolerance. In this study, a multicenter, randomized, controlled trial of 3-month expiratory pressure load training (EPT) for the upper airway, specifically the glottis, during exercise was performed for patient with all stages of COPD, with exercise tolerance as the endpoint. After EPT, patients with all stages of COPD showed an increase in peak oxygen uptake on incremental exercise testing and an increase in endurance time evaluated by constant work rate exercise testing, along with laryngeal widening during exercise. In patients with severe and very severe COPD, subjective symptoms also improved after EPT. There were no serious adverse events with EPT, which was well tolerated.

研究分野：呼吸 - 循環

キーワード：COPD 息切れ 換気制限 上気道 声門 呼気圧負荷トレーニング 運動耐容能

1. 研究開始当初の背景

19世紀、肺気腫の末梢気道病変が報告され(1)、1987年、アメリカ胸部疾患学会からの声明(2)以降 COPD は末梢気道の閉塞によるとされ、須らく末梢気道を拡張すべく吸入薬中心の治療が展開され、確かに日常生活レベルの機能的な活動は改善した。しかしながら、最高酸素摂取量が向上する程の運動耐容能改善には至らず、その機序は依然として不明であった。

我々は、2018年、COPD患者が息切れなく動くには3つの因子から成る呼吸システムによる調節機構を想定し、即ち縦隔外中枢気道である声門を含む気道閉塞、呼気気流制限、内因性 PEEP を含む気道内圧の各因子が病態に応じて楽に動くため至適レベルになるよう患者個々で調節されているという考えに至った。進行した COPD 患者がしっかり動くには縦隔内気道閉塞による換気低下を免れるため気道内圧を高めることが必要でその手段の一つに縦隔外からの声門閉塞があると考えている。ただ過剰な声門閉塞は気道内圧を高めることに役立ったとしても酸素摂取量を高めるには不十分な換気に陥ることは容易に想定できる。そこで、EPT による喉頭筋群のトレーニングにより声門が閉塞せずとも気道内圧を高め、且つ、十分な呼息を可能にするとう仮説の基(3)、2020年、進行した COPD を対象とした予備的研究において EPT による運動耐容能改善効果を確認し(4)、更に今回、その結果を多施設無作為化コントロール比較試験で検証することになった(5)。

2. 研究の目的

全病期の COPD を対象に3ヵ月間の呼気圧負荷トレーニング (EPT) を行い、その有効性の評価項目に運動耐容能を含め、安全性についても検討する多施設無作為化コントロール比較試験が企画された。

3. 研究の方法

COPD の軽症-中等症 (n=20) および重症-最重症群 (n=20) に分け、それぞれにおいて3ヵ月間 EPT (EMST150 若しくは EMST75 を用い、1日2セット(朝夕)1セットあたり30回のトレーニング)を行う EPT 群とその間、EPT を行わず経過をみる対照群が1:1になるよう割り付けられた。定常負荷での運動持続時間を主要項目とし、漸増負荷試験での最高酸素摂取量および漸増負荷試験中、喉頭鏡による声門観察から得られた呼吸サイクル中の声門開大比を副次項目に含めた。

4. 研究成果

対照群に比較して、EPT 群では： 1) 定常負荷検査で評価された運動持続時間が延長し[治療効果：+703秒、 $p=0.0008$ (軽症-中等症)；+390秒、 $p=0.0006$ (重症-最重症)] 2) 漸増負荷検査で評価された最高酸素摂取量が向上し[治療効果：+2.1ml/min/kg $p=0.0086$ (軽症-中等症)；+2.1ml/min/kg, $p=0.0004$ (重症-最重症)] 3) 運動中に喉頭鏡で観察された声門最大閉塞時の声門面積が開大化した[治療効果：+19%, $p=0.0062$ (軽症-中等症)；+28%, $p=0.0001$ (重症-最重症)]。更に重症-最重症群で自覚症状(SGRQ total)も改善した(治療効果-13.8, $p=0.0140$)。

以上より、COPD の病期に拘わらず、EPT による声門開大化とともに運動耐容能の著明な改善効果が示唆された。更に、中枢気道、即ち声門閉塞が運動耐容能に影響していること、加えて EPT 後、声門開大化と共に漸増負荷的な運動耐容能の向上が得られたことは、COPD の新たな疾患/治療概念を提唱したことにもなる。異なる臨床シナリオにおける今後の検証が待たれる。

参考文献

- 1) Gairdner WT. On the Pathological States of the Lung Connected with Bronchitis and Bronchial Obstruction. *Mon J Med Sci* 1850;2(8):122-38.
- 2) Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, November 1986. *Am Rev Respir Dis* 1987;136(1):225-44. doi: 10.1164/ajrccm/136.1.225 [published Online First: 1987/07/01]
- 3) Miki K, Tsujino K, Edahiro R, et al. Exercise tolerance and balance of inspiratory-to-expiratory muscle strength in relation to breathing timing in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Breath Res* 2018;12(3):036008. doi: 10.1088/1752-7163/aaa6db
- 4) Miki K, Tsujino K, Miki M, et al. Managing COPD with expiratory or inspiratory pressure load training based on a prolonged expiration pattern. *ERJ Open Res* 2020;6(3) doi: 10.1183/23120541.00041-2020
- 5) Miki K, Tsujino K, Fukui M, et al. Laryngeal widening and adequate ventilation by

expiratory pressure load training improve aerobic capacity in COPD: a randomised controlled trial. *Thorax*. 2023 Dec 15;79(1):23-34. doi: 10.1136/thorax-2022-219755.

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 2件）

| | |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名 Miki Keisuke, Tsujino Kazuyuki, Fukui Motonari, Miki Mari, Kitajima Takamasa, Sumitani Hitoshi, Hashimoto Kazuki, Yokoyama Masashi, Hashimoto Hisako, Nii Takuro, Matsuki Takanori, Kida Hiroshi | 4. 巻 79 |
| 2. 論文標題 Laryngeal widening and adequate ventilation by expiratory pressure load training improve aerobic capacity in COPD: a randomised controlled trial | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Thorax | 6. 最初と最後の頁 23 ~ 34 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/thorax-2022-219755 | 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 Nagata Yuka, Miki Keisuke, Kijima Ryo, Mihashi Yasuhiro, Miyamoto Satoshi, Hashimoto Hisako, Nii Takuro, Matsuki Takanori, Tsujino Kazuyuki, Kida Hiroshi | 4. 巻 62 |
| 2. 論文標題 Body positioning-related laryngeal narrowing pattern and expiratory mechanical constraints in advanced chronic obstructive pulmonary disease: A case report | 5. 発行年 2024年 |
| 3. 雑誌名 Respiratory Investigation | 6. 最初と最後の頁 258 ~ 261 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.resinv.2024.01.004 | 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 三木啓資 辻野和之 福井 基成 北島 尚昌 宮本哲志 三橋靖大 長田由佳 新居卓郎 松木隆典 橋本尚子 三木真理 木田博 | 4. 巻 早期公開 |
| 2. 論文標題 運動に伴う声門閉塞がCOPDの運動耐容能および換気制限に影響する Exercise-induced glottic obstruction affects exercise tolerance and ventilatory limitation in COPD. | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 日本呼吸ケア・リハビリテーション学会誌 | 6. 最初と最後の頁 早期公開 |
| 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 オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

| |
|---|
| 1. 発表者名 長田由佳、三木啓資、三橋靖大、木島涼、宮本哲志、新居卓朗、松木隆典、橋本尚子、辻野和之、木田博 |
| 2. 発表標題 息切れを伴う換気制限に声門閉塞の関与が示唆されたCOPDの1例 |
| 3. 学会等名 第7回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会近畿支部学術集会 第102回日本呼吸器学会近畿地方会 大阪 |
| 4. 発表年 2024年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 三木啓資, 福井基成, 北島尚昌, 宮崎暁人, 新居卓朗, 木庭太郎, 松木隆典, 橋本尚子, 辻野和之, 三木真理, 木田博 |
| 2. 発表標題 COPDに対する呼気圧負荷トレーニング 多施設無作為化コントロール比較試験 |
| 3. 学会等名 第62回日本呼吸器学会学術講演会 京都 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 三木啓資 福井 基成 北島 尚昌 住谷仁 横山将史 橋本和樹 新居卓郎 松木隆典 橋本尚子 辻野和之 三木真理 木田博 |
| 2. 発表標題 運動に伴う声門閉塞がCOPDの運動耐容能および換気制限に影響する |
| 3. 学会等名 第32回日本呼吸ケア-リハビリテーション学会 幕張 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 三木 啓資 |
| 2. 発表標題 酸素動態からみた呼吸と循環：シンポジウム9 呼吸リハビリテーションと 心臓リハビリテーションとの接点 |
| 3. 学会等名 第32回日本呼吸ケア-リハビリテーション学会 幕張（招待講演） |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 三木啓資 福井 基成 北島 尚昌 宮崎暁人 新居卓朗 松木隆典 橋本尚子 辻野和之 木田博 |
| 2. 発表標題 COPDに対する呼気圧負荷トレーニングの有効性とその適応-多施設無作為化コントロール比較試験- |
| 3. 学会等名 第31回日本呼吸ケアリハビリテーション学会学術集会 高松 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 三木啓資、辻野和之、三木真理、山本悠司、橋本尚子、久下朋輝、川崎貴裕、松木隆典、木田博 |
| 2. 発表標題 呼吸延長を来し運動耐容能の低下した重症・最重症COPDに対する呼気圧負荷トレーニング |
| 3. 学会等名 第114回呼吸生理フォーラム/第94回閉塞性肺疾患研究会 Web |
| 4. 発表年 2021年 |

〔図書〕 計1件

| | |
|---|-----------------|
| 1. 著者名 三木啓資 | 4. 発行年 2022年 |
| 2. 出版社 The Japanese Journal of Rehabilitation Medicine | 5. 総ページ数 6 |
| 3. 書名 呼吸器疾患からみた運動耐容能を高めるための換気能と酸素抽出能 Ventilatory ability and oxygen extraction ability for improving exercise tolerance in respiratory disease | |

〔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 | 福井 基成 (FUKUI Motonari) (50342697) | 公益財団法人田附興風会・医学研究所・副所長 (74314) | |

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 |
|---------|---------|