

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 11 日現在

機関番号：34419

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23591128

研究課題名(和文) COPD患者の労作時呼吸困難と脳活動の関係 fMRI及びNIRSによる検討

研究課題名(英文) Activation of the prefrontal cortex is associated with exertional dyspnea in COPD

研究代表者

東本 有司 (HIGASHIMOTO, Yuji)

近畿大学・医学部・講師

研究者番号：70316115

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円、(間接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：研究目的：COPD患者における労作時呼吸困難に関連する脳領域を同定する。研究方法：COPD患者と年齢マッチさせたコントロール患者に対して、運動負荷を実施した。その間、脳活動を光トポグラフィ装置で脳皮質活動を経時的に計測した。

結果：運動時に脳皮質oxy-Hb濃度が増加したが、頭頂側頭葉では増加しなかった。両群ともに労作時呼吸困難は前頭葉領域のoxy-Hb濃度増加と相関していた。多変量解析においても前頭葉領域oxy-Hb濃度変化は労作時呼吸困難と独立して関連することが分かった。

結論：COPDの労作時呼吸困難は前頭葉領域脳皮質活動と関連していた。

研究成果の概要(英文)：Background Exertional dyspnea is the primary symptom that limits exercise for patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). It is unknown which activated brain area is associated with this symptom in COPD patients.

Objectives To investigate the activation of cortical areas in COPD patients associated with dyspnea during exercise. Methods COPD patients and age-matched controls performed mild intensity constant-work rate cycle exercises for 10 minutes while cerebral hemodynamics and oxygenation were measured by near-infrared spectroscopy (NIRS). Results Oxy-Hb concentration was significantly increased in the prefrontal region during exercise in both groups, but not in temporoparietal regions. Dyspnea scores were positively correlated with changes in oxy-Hb concentrations of the prefrontal regions in both groups. Conclusions Exertional dyspnea was related to activation (oxygenation) of the prefrontal cortex in COPD patients and control subjects.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・呼吸器内科学

キーワード：閉塞性肺疾患 脳皮質活動 運動負荷 近赤外線分光法 前頭葉

### 1. 研究開始当初の背景

労作時呼吸困難は慢性閉塞性肺疾患（以下 COPD）患者における主な運動制限因子となっている。しかし、COPD 患者における労作時呼吸困難に関連する脳領域に関しては十分分かっていない。

### 2. 研究の目的

(1)COPD 患者における労作時呼吸困難に関連する脳領域を同定する。

(2)運動時低酸素をきたす COPD 患者における脳皮質酸素化に及ぼす影響と酸素療法による改善を検討する

### 3. 研究の方法

(1)COPD 患者と年齢マッチさせたコントロール患者に対して、自転車エルゴメータによる運動負荷(MAX の 40%)を 10 分間実施した。

その間、脳活動を光トポグラフィ装置

(Near-infrared spectroscopy :以下 NIRS とする)で脳皮質活動を経時的に計測した。同時に呼吸困難感を修正 Borg スケールにて計測し、SpO<sub>2</sub>、呼気ガス分析、血圧を測定した。頭部に前頭葉、左右の頭頂側頭葉の 3 つの NIRS プローブを装着した。それぞれのプローブには 22、24、24 個のチャンネル(測定ポイント)を設定した。NIRS 装置は、近赤外線散乱光の吸光度の違いにより脳皮質の酸素化ヘモグロビン濃度

(oxyhemoglobin :Oxy-Hb)、還元型ヘモグロビン濃度(deoxyhemoglobin : deoxy-Hb)、及び総ヘモグロビン(total hemoglobin : total-Hb)濃度の変化を経時的に測定することができる。Oxy-Hb 濃度の増加、あるいは deoxy-Hb 濃度の低下すると、脳活動活性化していると考えられている。

(2)運動負荷前に低酸素血症をきたす COPD

患者と低酸素血症をきたさない COPD 患者に運動負荷を実施し、脳皮質 oxy-Hb 濃度変化を測定する。また、酸素療法をした場合の oxy-Hb 濃度の改善について検討した。



図 1 . 運動時負荷と脳活動の測定風景

脳活動は HITACHI 社製光トポグラフィで測定し、呼気ガス分析、血圧、経皮酸素飽和度測定を継続的に行った。

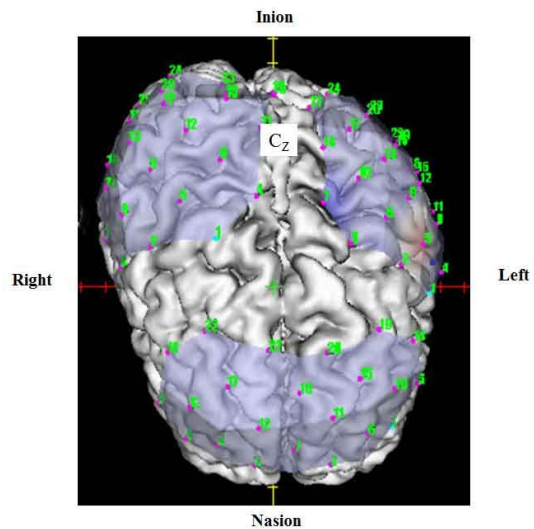


図 2 . 脳皮質の MRI 画像と測定ポイント

前頭葉領域、左右の頭頂側頭葉領域の 3 つのプローブにそれぞれ、22、24、24 の測定ポイントを設定した。

### 4. 研究成果

(1)COPD 患者とコントロール患者ともに運動時に脳皮質 oxy-Hb 濃度が増加したが、頭頂側頭葉では増加しなかった。COPD 患者の前頭葉 oxy-Hb 濃度の変化はコントロール患者

と差がなかった。両群ともに労作時呼吸困難は前頭葉領域の oxy-Hb 濃度増加と関連していた。多変量解析においても前頭葉領域 oxy-Hb 濃度変化は労作時呼吸困難と独立して関連することが分かった。

COPD の労作時呼吸困難は前頭葉領域脳皮質活動と関連していた。

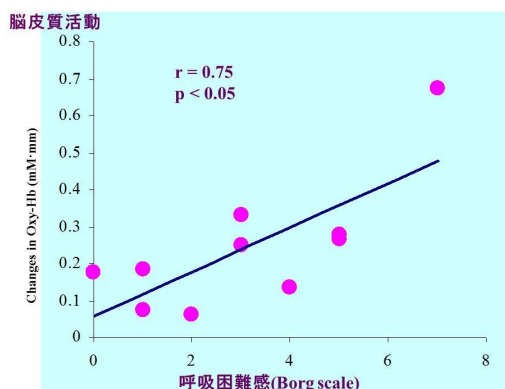


図3 . 呼吸困難感と前頭葉脳皮質活動の関連  
COPD 患者の労作時呼吸困難と前頭葉領域脳皮質活動(oxy-Hb 濃度変化)は有意に相関していた

(2)運動時低酸素血症をきたす COPD 患者では、脳皮質においても酸素濃度が低下しており、酸素投与により改善した。

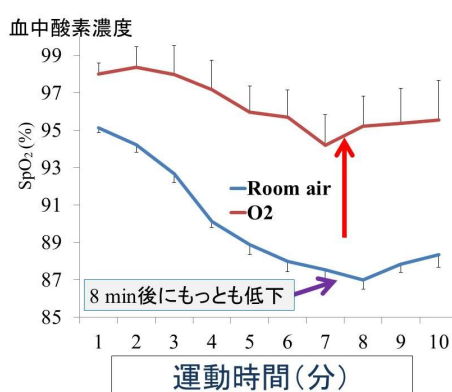


図4 .COPD 患者では運動時低酸素血症をきたす患者の血中酸素濃度の変化と酸素投与の効果。酸素投与により血中酸素濃度は 90% 以上に保っている。

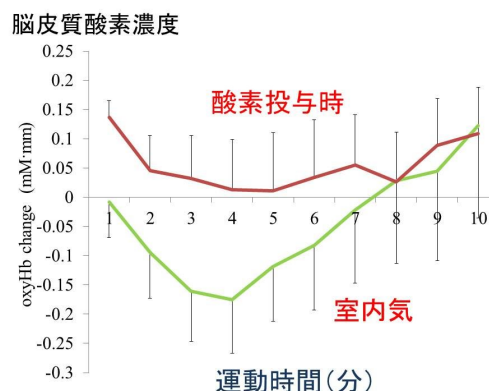


図5 . 室内気と酸素投与時の運動時脳皮質酸素濃度の変化: COPD 患者では運動時に脳皮質酸素濃度が低下しており、酸素投与により改善した。

## 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 10 件 )

1. Honda N., Higashimoto Y ( 5 番目 ) ., Fukuda K ( 他 4 名 ) : Effect of therapeutic touch on brain activation of preterm infants in response to sensory punctate stimulus: A near-infrared spectroscopy-based study. Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition 98: F244-248, 2013. <http://adc.bmj.com/> ( 査読有 )
2. 東本 有司 ( 1 番目 ) , 東田 有智 ( 2 番目 ) : 【 copd-その病態と最新治療】 ステロイド薬の使い方(吸入・経口). カレントセラピー 31: 513-517, 2013. <http://www.lifemedicom.co.jp/> ( 査読無 )
3. 東本 有司 ( 1 番目 ) , 東田 有智 ( 2 番目 ) : 【 COPD の上手な診療】 喘息を合併した copd の治療. 臨床と研究 89: 1061-1065, 2012. ( 査読無 )
4. 本田 憲胤, 東本 有司 ( 2 番目 ) , 東田 有智 ( 9 番目 ) ( 他 8 名 ) : 呼吸リハビリテーションと非侵襲的陽圧換気療法が奏効し酸素療法から離脱できた脊椎後側彎症の 1 例. 総合リハビリテーション 40: 1447-1451, 2012. <http://www.igaku-shoin.co.jp/> ( 査読有 )
5. Higashimoto Y ( 1 番目、他 8 名 ) ., Honda N, Tohda Y ( 10 番目 ) : Clinical and inflammatory factors associated with body mass index in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. Geriatr Gerontol Int 11: 32-38, 2011.

[http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1111/\(ISSN\)1447-0594](http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1111/(ISSN)1447-0594) (査読有)

6. Higashimoto Y. (1番目、他13名):

Activation of the prefrontal cortex is associated with exertional dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 82: 492-500, 2011.

<http://www.karger.com/Journal/Home/224278> (査読有)

7. 東本 有司 (1番目), 東田 有智 (2番目):

【copdの治療・管理update】増悪期の管理増悪時の薬物療法. *日本胸部臨床* 70:

S192-S197, 2011. <http://www.kokuseido.co.jp/> (査読無)

8. 杉谷 竜司, 東本 有司 (3番目): 三宅式記銘力検査における得点と脳血流の変化. *理学療法科学* 26: 537-540, 2011.

<http://spts.jp/> (査読無)

9. 本田 憲胤, 東本 有司 (2番目), 東田 有智 (8番目) (他7名): 健常若年者および高齢者における労作時呼吸困難と大脳皮質ヘモグロビン濃度の関係. *日本呼吸ケア・リハ学会誌* 21: 142-147, 2011. <http://www.jsrccr.jp/> (査読無)

10. 岡島 聡, 東本 有司 (2番目), 本田 憲胤, 東田 有智 (6番目) 他4名: 慢性閉塞性肺疾患患者における前頭葉機能の検討 frontal assessment batteryを用いて. *日本呼吸ケア・リハ学会誌* 21: 138-141, 2011.

<http://www.jsrccr.jp/> (査読無)

{学会発表}(計7件)

Prefrontal Cortex Activation Is Associated With Dyspnea During Methacholine Bronchial Provocation Tests, [Publication Page: A4105] Y. Higashimoto, N. Okimoto, N. Honda, T. Yamagata, R. Yamazaki, Y. Fukai, S. Innbe, H. Miyajima, H. Santoh, A. Sano, Y. Makino, R. Satoh, O. Nishiyama, H. Sano, T. Iwanaga, H. Nakajima, H. Kume, Y. Tohda American Thoracic Society International Conference, May 21 2013, Pennsylvania Convention Center, Philadelphia, Pennsylvania, USA

Localization Of Brain Activation Associated With Dyspnea During Exercise With Respiratory

Resistance: A Study Using BOLD fMRI,

[Publication Page: A4907]

N. Honda, Y. Higashimoto, R. Okada, M. Onoda, K. Maeda, M. Shiraishi, R. Sugiya, S. Okajima, T. Yamagata, K. Terada, Y. Tohda, K. Fukuda American Thoracic Society International Conference, May 21 2013, Pennsylvania Convention Center, Philadelphia, Pennsylvania, USA

Changes In Physical Activity After Lung Resection For Lung Cancer And Postoperative Pulmonary Rehabilitation, [Publication Page: A1806] K. Maeda, , Y. Higashimoto, , N. Honda,, M. Shiraishi, T. Hirohata, K. Minami, T. Iwasaki, T. Yamagata, K. Terada, Y. Matsuo, Y. Tohda, K. Fukuda. American Thoracic Society International Conference, May 19 2013, Pennsylvania Convention Center, Philadelphia, Pennsylvania, USA

Involvement Of G Proteins In The Synergistic Effects Between Anticholinergic Agents And Beta2-Adrenoceptor Agonists In Airway Smooth Muscle, [Publication Page: A1996]

H. Kume, S. Imbe, O. Nishiyama, T. Iwanaga, Y. Higashimoto, H. Nakajima, Y. Tohda, American Thoracic Society International Conference, May 19 2013, Pennsylvania Convention Center, Philadelphia, Pennsylvania, USA

Effect Of Protcatrol "Assist Use" On Quality Of Life And Exercise Capacity In Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease, [Publication Page: A5792]

Y. Higashimoto, H. Miyajima, H. Ichihashi, A. Sano, R. Satoh, O. Nishiyama, H. Sano, T. Yamagata, T. Iwanaga, H. Nakajima, K. Tomita, ,

H. Kume American Thoracic Society  
International Conference, May 23 2012,  
Moscone Center, San Francisco, California, USA

Cerebral Oxygenation During Exercise In  
COPD Patients With And Without Exertional  
Desaturation, [Publication Page: A6399]

Y. Higashimoto, N. Honda, T. Yamagata, O.  
Nishiyama, H. Miyajima, A. Sano, H. Ichihashi,  
R. Satoh, H. Sano, T. Iwanaga, H. Nakajima, K.  
Tomita, H. Kume, Y. Tohda, American Thoracic  
Society International Conference , May 23 2012,  
Moscone Center, San Francisco, California, USA

Decreased Cortical Activation In COPD  
Patients During Exercise, [Publication Page:  
A3991]

N. Honda, Y. Higashimoto, K. Maeda, K. Fukuda,  
Y. Tohda, American Thoracic Society  
International Conference, May 22 2012,  
Moscone Center, San Francisco, California, USA

〔図書〕(計 2 件)

東本有司他 31 名、上月正博、海老原覚編  
包括的呼吸リハビリテーションポケットマ  
ニュアル(総ページ数 264) 診断と治療社、  
東京、2013

東本有司、東田有智、久米裕昭、佐野博  
幸、村木正人、岩永賢司、富田桂公、市橋  
秀夫、佐藤隆司、牧野 靖、佐野安希子、  
山片重良、中島宏和、西山 理、宮良高維  
編： 東田有智 分担題目：「COPD 合併喘  
息」 書名：プライマリケアのための喘息  
治療 外来マネジメント、p98~100 医療  
ジャーナル社、東京、2011

## 6 . 研究組織

### (1)研究代表者

東本 有司 (HIGAHIMOTO, Yuji )  
近畿大学・医学部・講師

研究者番号：70316115

### (2)研究分担者

なし

### (3)連携研究者

東田 有智 (TOHDA, Yuji )  
近畿大学・医学部・教授  
研究者番号：50167524

福田 寛二 (FUKUDA, Kanji )

近畿大学・医学部・教授  
研究者番号：50201744