

学位論文

Utility of the Shortness of Breath in Daily Activities
Questionnaire (SOBDA-Q) to Detect Sedentary Behavior
in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease
(COPD)

(慢性閉塞性肺疾患(COPD)患者における座りがちな行
動を検出するための日常生活動作における息切れ質問
票(SOBDA-Q)の有用性)

氏名 山路 義和

所属 山口大学大学院医学系研究科
呼吸器・感染症内科学講座

令和6年4月

目次

1. 要旨	1
2. 研究の背景	2
3. 目的	2
4. 方法： 研究 A) SOBDA-Q と身体活動性	2
5. 結果： 研究 A) SOBDA-Q と身体活動性	4
6. 方法： 研究 B) SOBDA-Q の臨床応用	10
7. 結果： 研究 B) SOBDA-Q の臨床応用	11
8. 総合考察	14
9. 結語	16
10. 補足資料	16
11. 謝辞	17
12. 参考文献	18

1. 要旨

座りがちな行動は、慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease: COPD) 患者の死亡率の独立した予測因子であることが示されている。しかし、患者は息切れを避ける傾向があるため、医師は患者の身体活動レベルを把握することが困難である。日常生活動作における息切れ質問票 (shortness of breath in the daily activities questionnaire: SOBDA-Q) は、日常生活における低強度の生活動作における息切れの程度を特定するものである。本研究では、座りがちな行動をしている COPD の検出に SOBDA-Q が有用であることを検討した。また、SOBDA-Q を用いて息切れによって制限されている行動を同定し、行動開始前に短時間作用型の気管支拡張薬を使用することで身体活動性が向上するかを検討した。

健常者および COPD 患者を対象に修正 MRC 呼吸困難尺度 (mMRC)、COPD 評価テスト (CAT) および SOBDA-Q と身体活動レベル (PAL) を比較する横断研究を行った。SOBDA-Q は、年齢で調整した後でも PAL と有意に相関していた。座りがちな COPD 患者の検出には SOBDA-Q の各ドメイン中、食事は特異度が最も高く、屋外活動は感度が最も高かった。これら2つのドメインを組み合わせることで、座りがちな COPD 患者を判定することができた (AUC = 0.829、感度 = 1.00、特異度 = 0.55)。また、SOBDA-Q に基づいて短時間作用型の気管支拡張薬を使用することで身体活動レベル (PAL) は有意に改善した。

SOBDA-Q は PAL と有意に相関し、座りがちな COPD 患者を判定する有用なツールとなりうるとともに、SOBDA-Q に基づいた治療介入は COPD 患者の身体活動性を改善する有用なアプローチとなることが示された。

2. 研究の背景

慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease: COPD) 患者は、気流制限に伴う労作時呼吸困難により、運動耐容能の低下、身体活動性が低下、それに伴う骨格筋の廃用により、さらなる労作時呼吸困難が増強するという悪循環を生じている[1-3]。労作時呼吸困難は、COPD 患者にとって最も重要な症状の一つであり、多くの患者は症状を避けるために身体活動を制限して過ごしている。症候性 COPD 患者は、健常者と比較して歩行や起立に費やす時間が短く、その結果、座りがちの生活を送っている[3]。最近の研究では、身体活動レベルの低下は、COPD 死亡の最大の危険因子と報告されており[4]、1.5METs 未満の sedentary behavior (座りがちな行動) の時間が長い COPD 患者では予後が有意に不良であると報告されている[5]。したがって、COPD 患者の日常生活における身体活動レベルを評価・治療介入することは重要と考えられている。

現在、身体活動レベルを評価する方法としては、質問票や活動日誌に基づく患者の自己報告を用いた主観的方法と、万歩計や加速度計を用いた客観的方法がある。加速度計は低強度の身体活動を感知し、非活動をよりよく評価できるが、測定の際の煩雑さから日常診療で用いるのは現実的ではない。従来の身体活動性関連の質問票は、安価で患者に適用しやすいが、特に座りがちな行動を含む低強度の身体活動を評価する場合、加速度計よりも感度が低いと報告されている[6,7]。感度が低い原因としては、被験者による不正確な認識と情報の想起、質問票のデザイン、年齢、被験者の認知能力などから生じる可能性がある[7]。カリフォルニア大学サンディエゴ校の息切れ質問票 (UCSD SOBQ) [8]は、言語的評価尺度を用いた特定の日常生活動作における息切れ質問票である。我々は、UCSD SOBQ を参考に COPD 患者が日常生活で息切れを経験する場面を詳細に検出できる日常生活動作における息切れ質問票 (shortness of breath in the daily activities questionnaire: SOBDA-Q) を考案した。座りがちな活動時間が長い COPD 患者は予後不良であることから、我々は SOBDA-Q が COPD 患者の座りがちな行動を検出するための有用な質問票になりうると仮説を立て、客観的に測定した身体活動を基準に SOBDA-Q が低強度の身体活動を評価する検出能力があるかの検証を行った。また、SOBDA-Q を用いて短時間作用型気管支拡張薬のアシストユースによって、COPD 患者の身体活動が改善するかを検証した。

3. 目的

新たに開発した SOBDA-Q が低強度の身体活動を評価する検出能力があるかを検証すること。また、SOBDA-Q を用いて、息切れのために活動性の低くなっている日常生活動作を同定し、その動作を開始する前に短時間作用型気管支拡張薬をアシストユースすることによって身体活動が改善するかを検証すること。

4. 方法: 研究 A) SOBDA-Q と身体活動性

(1) 研究対象

本研究は横断研究である。2017年1月から2020年11月までに山口大学医学部附属病院で治療を受けた健常者17名とCOPD患者47名を対象とした。健常者は、日常生活に支障をきたす呼吸器疾患、循環器疾患、筋骨格系疾患のない者とした。COPDはGlobal Initiative for Chronic

Obstructive Lung Disease (GOLD) [1]ガイドラインに従って呼吸器内科医により診断され、GOLD ガイドラインに従って治療された。COPD 患者の病状が安定しており、研究開始前少なくとも 3 ヶ月間は増悪がなかった。間質性肺疾患や気管支拡張症などの他の肺疾患を有する患者、心疾患や神経筋疾患などの合併症により身体活動が制限されている患者は除外した。健常者と COPD 患者に研究プロトコルを説明し、すべての患者から書面によるインフォームドコンセントを得た。本研究は山口大学医学部附属病院の倫理委員会の承認を得た (IRB 番号: H27-204)。

(2) 方法

(2-1) 身体活動性の評価

三軸加速度センサー付き身体活動計 Active Style Pro HJA-750C[®] (オムロンヘルスケア株式会社、京都市) を腰に装着し、身体活動を 2 週間連続記録した。代謝当量 (Metabolic equivalents: METs) を測定し、既報 [9,10] と同様に、METs に活動時間を乗じて身体活動レベル (Physical Activity Level: PAL) (MET・h/日) を算出した。典型的な身体活動データを得るために、2 週間の間、雨の降らない平日の値を収集した。記録の初日と最終日は、1 日分のデータが得られなかったため除外した。2011 Compendium of Physical Activity [11] に基づき、PAL < 1.5 METs を座位行動 [12]、1.6 ~ 2.9 METs を軽強度の活動 [13]、3 ~ 5.9 METs を中強度の活動、6 METs 以上を高強度の活動と定義した。様々な日常活動に対する METs の例として、座って静かにテレビを見る場合は約 1.3 METs、料理や洗濯は 2.0 METs、犬の散歩は 3.0 METs、階段昇降は 4.0 METs、自転車の運転は 6.0 METs が含まれていた。さらに、米国スポーツ医学会と米国心臓協会は、高齢者に中強度 (3 METs ~ 6 METs) の有酸素運動を週 5 日、少なくとも 0.5 時間行うことを推奨している [14]。そのため、PAL < 1.5 METs・h の患者を座位行動のある患者とみなした [15]。本研究では、PAL のカットオフ値を 1.5 METs・h 未満とし、PAL < 1.5 METs・h の COPD 患者を Sedentary COPD 患者、PAL ≥ 1.5 METs・h の COPD 患者を Non-Sedentary COPD 患者と定義し、研究結果を分析した。

(2-2) 患者報告アウトカム測定法 (Patient-Reported Outcome Measures: PROMs) の評価

PROMs として modified Medical Research Council (mMRC) 息切れスケール (表 S1)、COPD assessment test (CAT) (表 S2)、SOBDA-Q (表 S3) を用いた。SOBDA-Q は、日常生活の 6 つのドメイン (朝の活動 (Morning)、食事 (Dietary)、屋内活動 (Indoor activity)、屋外活動 (Outdoor activity)、外出 (Recreation)、夜の活動 (Night-time activity)) に分類された 22 項目からなる複合的な息切れ質問票である。SOBDA-Q スコアは、最小 1 点 (息切れがするので行っていない) から最大 6 点 (加減せず普段通りに行っている。無理しても息切れを感じない) の尺度を設定した。なお、本来実施しない活動項目は "評価なし" とした。評価なしを除くすべてのドメインについて平均点を算出した。例えば、朝の活動のドメインで歯磨きが 4 点、着替えが 5 点、排便・排尿が 4 点だった場合、朝の活動のドメインの点数は (4+5+4)/3 項目 = 4.33 点と計算される (表 S4)。この SOBDA-Q は、カリフォルニア大学サンディエゴ校の息切れ質問票 (UCSD SOBQ) [8] の著者の許可を得て、東北大学病院の小川浩正医師が考案・作成したものである。訓練されたリサーチアシスタントが研究参加者に日本語版の mMRC、CAT、SOBDA-Q を実施した。

(2-3) 呼吸機能の評価

呼吸機能は、米国胸部学会/欧州呼吸器学会の推奨 [16] に従い、乾式ローリングシールスバ

イロメーター (CHESTAC-8800; 株式会社チェスト、東京、日本) を用いて評価した。

(3) 解析

データは平均値±標準偏差で示した。カテゴリーデータの比較にはカイ二乗検定またはフィッシャーの正確検定を用いた。各群間のノンパラメトリックデータの比較にはウィルコクソンの順位和検定を用いた。PALとPROMsの相関を分析するために、スピアマンの順位相関と最小二乗法を用いた重回帰分析を行った。曲線下面積 (AUC) を用いて感度対特異度を分析し、PALが1.5METs・h未満のCOPD患者を検出できるPROMsのカットオフ値を見出した。統計解析はJMP Pro®, version 15.0.0 (SAS Institute, Inc.) で統計処理を行った。統計的有意は $p < 0.05$ とした。

5. 結果: 研究 A) SOBDA-Q と身体活動性

5-1. 患者特性

ベースラインの患者特徴を表1に示す。本研究では、健常者 (healthy patients: HP) 17名、Non-sedentary COPD患者32名、Sedentary COPD患者15名を対象とした。COPD患者43人 (91.5%) は GOLD ステージ1および2の軽症～中等症に分類され、COPD患者17人 (36.2%) は CAT スコア < 10 点、COPD患者35人 (74.5%) は mMRC グレード0および1とスコアが低く、自覚症状は軽症と分類された。健常者と比較して、COPD患者は男性、高齢、喫煙状況、CATスコア、mMRCグレード、重度の気流制限を有する傾向が有意に高かった (それぞれ $p < 0.0001$, $p < 0.05$, $p < 0.0001$, $p < 0.05$, $p < 0.05$)。

表1. 患者の特徴

	HP (N = 17)	Non-Sedentary COPD (N = 32)	Sedentary COPD (N = 15)	p Value
Number, n (M/F)	4/13	32/0	14/1	<0.0001
Age (years)	61.1 ± 10.6	70.0 ± 8.0	70.9 ± 10.2	<0.05
BMI (kg/m ²)	21.8 ± 3.5	22.6 ± 2.8	24.9 ± 4.1	n.s.
Smoking status (non/ex/cu)	15/2/0	0/24/8	0/9/6	<0.0001
Smoking history (pack years)	3.6 ± 11.0	45.2 ± 26.7	51.8 ± 22.0	<0.0001
GOLD (1/2/3/4)	-	16/13/3/0	5/9/1/0	-
CAT (<10/≥10)	17/0	12/20	5/10	<0.0001
mMRC(0/1/2/3/4)	13/4/0/0/0	16/9/2/5/0	5/5/4/0/1	<0.05
FEV ₁	2.38 ± 0.42	2.21 ± 0.56	1.90 ± 0.51	<0.05
%FEV ₁	106.8 ± 12.6	77.7 ± 18.7	70.4 ± 16.0	<0.0001

データは平均値±標準偏差で示した。略号: HP, healthy patients; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; BMI, body mass index; Non, non-smoker; Ex, ex-smoker; Cu, Current smoker; GOLD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; CAT, COPD assessment test; mMRC, modified Medical Research Council; FEV₁, forced expiratory volume in one second.

p値はカイ二乗検定、Fisherの正確検定、Wilcoxon検定により全群で比較した。

5-2. 患者間の身体活動の比較

PAL、各活動強度における身体活動持続時間および総歩数の各患者群間の比較を表 2 に示す。PAL、すべての活動強度における身体活動持続時間および総歩数は、Sedentary COPD 患者において有意に低かった。特に、Sedentary COPD 患者における ≥ 2 METs の持続時間は、Non-sedentary COPD 患者の約半分と有意に減少し(≥ 2 METs: 208.5 分 vs 93.8 分、 $p < 0.0001$)、Sedentary COPD 患者における ≥ 3 METs および ≥ 4 METs の持続時間は、Non-sedentary COPD 患者の約 4 分の 1 と有意に減少していた(≥ 3 METs: 55.2 分対 14.7 分、 $p < 0.0001$; ≥ 4 METs: それぞれ 12.2 分対 2.7 分、 $p < 0.0001$)。

表 2. 患者間の身体活動量の比較

	HP (N = 17)	Non-Sedentary COPD (N = 32)	Sedentary COPD (N = 15)	p Value
PAL (METs-h)	5.18 ± 1.95 ^a	3.50 ± 1.99 ^a	0.87 ± 0.33	<0.0001
≥ 1 METs (min)	776.1 ± 151.4 ^b	609.4 ± 180.9 ^c	495.5 ± 222.3	<0.0005
≥ 2 METs (min)	259.8 ± 79.8 ^a	208.5 ± 87.2 ^a	93.8 ± 50.8	<0.0001
≥ 3 METs (min)	83.9 ± 33.4 ^a	55.2 ± 31.3 ^a	14.7 ± 5.6	<0.0001
≥ 4 METs (min)	20.2 ± 10.9 ^a	12.2 ± 14.6 ^a	2.7 ± 2.0	<0.0001
Total number of steps	6315.5 ± 2284.8 ^a	5224.7 ± 2860.0 ^a	1714.6 ± 1755.8	<0.0001

データは平均値±標準偏差で示す。略語:HP, healthy patients; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; PAL, Physical activity level; METs: metabolic equivalents;

p 値は Wilcoxon 検定により全群で比較した。^a $p < 0.001$ 、^b $p < 0.01$ 、^c $p < 0.05$ 、Sedentary COPD を基準として比較した。

5-3. 患者間の PROMs の比較

表 3 は各 PROMs の平均点を各患者群間で比較したものである。COPD 患者では、mMRC と CAT の得点が有意に高く、SOBDA-Q の得点は全てのドメインで有意に低かった。特に、朝、食事、屋外活動、外出、夜の活動の各ドメインの平均点数は、Sedentary COPD 患者が Non-sedentary COPD 患者よりも有意に低かった。

表 3. 患者間の PROMs の比較

	HP (N = 17)	Non-Sedentary COPD (N = 32)	Sedentary COPD (N = 15)	p Value
mMRC	0.2 ± 0.4 ^b	0.9 ± 1.1	1.1 ± 1.1	<0.05
CAT	4.1 ± 3.2 ^a	11.7 ± 6.7	15.4 ± 9.1	<0.0001
SOBDA-Q				
Morning	5.9 ± 0.2 ^a	5.5 ± 0.7 ^c	4.4 ± 1.5	<0.001
Dietary	5.9 ± 0.2 ^a	5.6 ± 0.8 ^b	4.3 ± 1.6	<0.0005
Indoor activity	5.9 ± 0.3 ^b	5.2 ± 1.0	4.3 ± 1.8	<0.05
Outdoor activity	6.0 ± 0.1 ^a	5.1 ± 1.1 ^c	3.8 ± 1.7	<0.0001
Recreation	5.6 ± 0.4 ^a	4.8 ± 1.1 ^c	3.7 ± 1.7	<0.0005
Night-time activity	5.9 ± 0.3 ^a	5.4 ± 0.9 ^c	4.3 ± 1.5	<0.001

データは平均値±標準偏差で示す。略語:HP, healthy patients; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; mMRC, modified Medical Research Council; CAT, COPD assessment test; SOBDA-Q, shortness of breath in daily activities questionnaire.

p 値は Wilcoxon 検定により全群で比較した。^a*p* < 0.001、^b*p* < 0.01、^c*p* < 0.05、Sedentary COPD を基準に比較した。

5-4. PROMs と身体活動性の相関

PROMs と PAL の相関を表 4 に示す。mMRC と CAT は、単変量解析において PAL と有意な負の相関を示した。SOBDA-Q の全ドメインは、単変量解析において PAL と有意な正の相関を示した。最小二乗法を用いて年齢で調整した線形回帰モデルでは、CAT と SOBDA-Q の全ドメインが PAL と有意に独立した相関を示した。

表 4. 全患者における PROMs と身体活動性の相関

Variables	Univariate Analysis		Multivariate Analysis	
	Correlation Coefficient (<i>r</i>)	<i>p</i> Value	Correlation Coefficient (<i>F</i>)	<i>p</i> Value
mMRC	-0.27	<0.05	0.25	n.s.
CAT	-0.42	<0.001	4.72	<0.05
SOBDA-Q				
Morning	0.48	<0.0001	5.46	<0.05
Dietary	0.6	<0.0001	5.5	<0.05
Indoor activity	0.44	<0.001	5.33	<0.05
Outdoor activity	0.62	<0.0001	6.28	<0.05
Recreation	0.44	<0.0005	4.23	<0.05
Night-time activity	0.44	<0.0005	5.04	<0.05

単変量解析はスピアマンの順位相関係数を用いて行った。多変量解析は、年齢による影響を調整するために、最小二乗法を用いた多重線形回帰分析を行った。略語:mMRC, modified Medical Research Council; CAT, COPD assessment test; SOBDA-Q, shortness of breath in daily activities questionnaire; n.s., not statistically significant.

5-5. PAL の四分位と PROMs との関係

PAL の四分位 (Q1: < 1.6METs・h、Q2: 1.6~3.0METs・h、Q3: 3.0~4.5METs・h、Q4: > 4.5METs・h) と mMRC、CAT、SOBDA-Q の食事と屋外活動のドメインとの関係を図 1 に示す。CAT については、Q1 と Q3 の中央値の間に有意差が認められた (13 対 5、*p* < 0.05)。同様に、食事のドメインでは、Q1 と Q3、Q4 の中央値 (それぞれ 5 対 6、*p* = 0.0005、5 対 6、*p* < 0.005)、Q2 と Q3、Q4 の中央値 (それぞれ 5.75 対 6、*p* < 0.01、5.75 対 6、*p* < 0.05) の間に有意差が認められた。屋外活動のドメインでは、Q1 と Q3、Q4 の中央値の間に有意差が認められた (それぞれ、4.5 対 6、*p* < 0.005、4.5 対 6、*p* < 0.0005)。

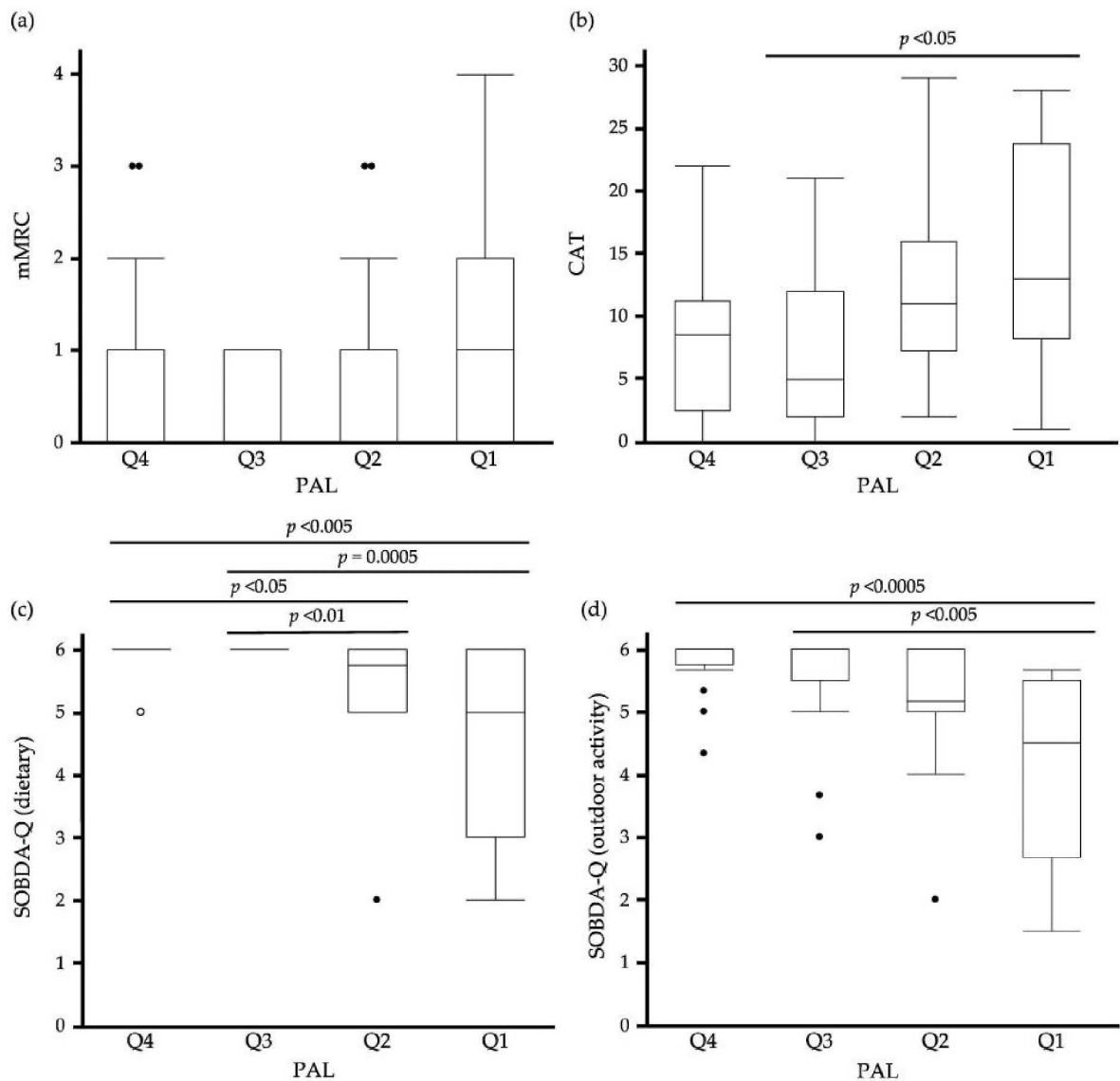


図 1. PAL の四分位と PROMs の関係

PAL (四分位)と a)mMRC、b)CAT、c)SOBDA-Q (食事)、d)SOBDA-Q (屋外活動)の箱ひげ図を示す。データは中央値と四分位範囲(箱)、最小値と最大値(ひげ)で表示した。ひげの端からはみ出したデータは“外れ値”と呼ばれ、個別にプロットしている。PROMs, Patient-reported outcome measures; open circles, 健常者; closed circles, COPD 患者。

データは Wilcoxon 検定を用いて分析した。

5-6. Sedentary COPD 患者を予測する PROMs の診断能力

Receiver operating characteristics (ROC) 分析を用いて、Sedentary COPD 患者を予測する PROMs の診断能力を評価した(表 5)。屋外活動ドメイン(カットオフ値 ≤ 5.667)が最も高い曲線下面積(area under the curve:AUC)を示し、食事ドメイン(カットオフ値 ≤ 5.5)が 2 番目に高い値を示した。図 2 は、CAT(カットオフ値 ≥ 21)と SOBDA-Q の 2 つのドメイン(屋外活動と食事)の組み合わせによる ROC 曲線である。SOBDA-Q の組み合わせによる Sedentary COPD 患者の予測に関する ROC 分析は、AUC が 0.829、感度が 1.00、特異度が 0.55 であった。

表 5. Sedentary COPD 患者を予測する PROMs の診断能力

Variables	AUC	Cut Off	Sensitivity	Specificity
mMRC	0.641	1	0.67	0.59
CAT	0.686	21	0.4	0.92
SOBDA-Q				
Morning	0.733	5	0.67	0.76
Dietary	0.759	5.5	0.67	0.8
Indoor activity	0.679	5	0.54	0.76
Outdoor activity	0.817	5.667	1	0.58
Recreation	0.755	4.667	0.67	0.76
Night-time activity	0.756	5.667	0.73	0.73

略語: mMRC, modified Medical Research Council; CAT, COPD assessment test; SOBDA-Q, shortness of breath in daily activities questionnaire; AUC, area under the curve.

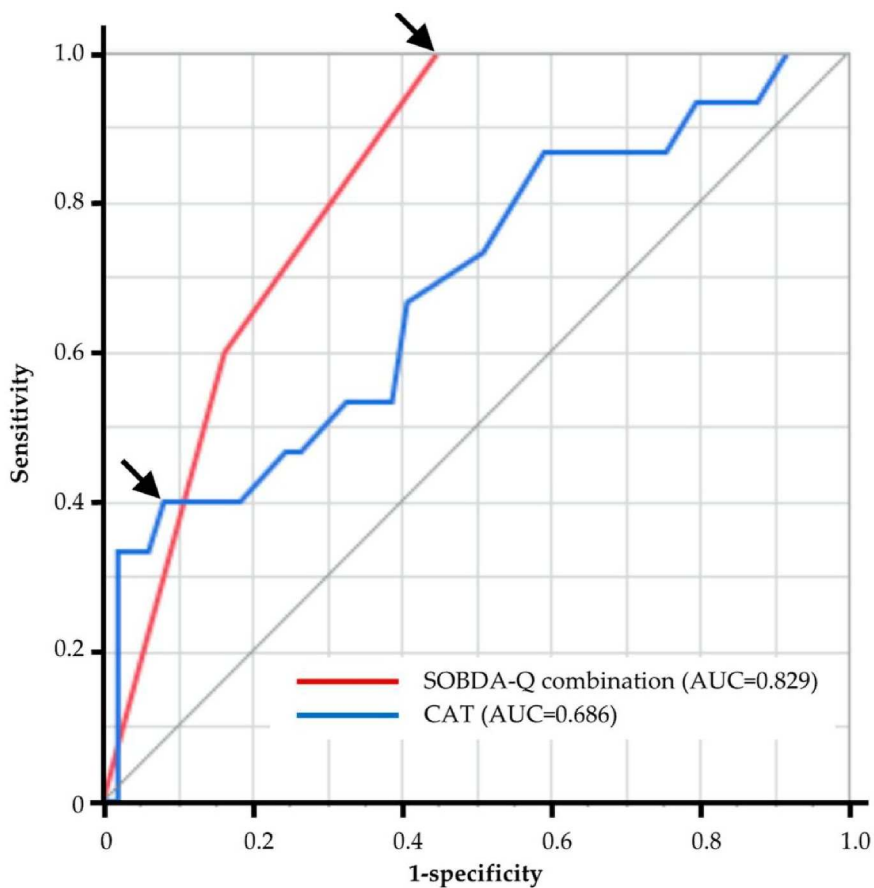


図 2. CAT と SOBDA-Q の組み合わせによる Sedentary COPD の診断能力

CAT, COPD assessment test; SOBDA-Q, Shortness of Breath in Daily Activities questionnaire; AUC, area under the curve. 矢印はカットオフ点を示す。

5-7. CAT、SOBDA-Q の組み合わせと PAL の関係

ROC 分析で得られたカットオフ値を用いて、CAT、SOBDA-Q の組み合わせと PAL の関係を散布図にしたものを図3に示す。CAT スコア <21 群と比較して、CAT スコア ≥ 21 群は有意に PAL が少なかった ($p < 0.005$)。SOBDA-Q の組み合わせの両陰性群 (2 つのドメインで陰性: SOBDA-Q=0) に比べ、少なくとも1つのドメイン陽性群 (1つのドメイン陽性: SOBDA-Q=1+または2つのドメイン陽性: SOBDA-Q=2+) は、有意に PAL が少なかった (それぞれ $p < 0.05$ 、 $p < 0.0001$)。特に、SOBDA-Q の組み合わせの両陰性群と判定された COPD 患者 (SOBDA-Q=0) には、Sedentary COPD 患者は存在しなかった。

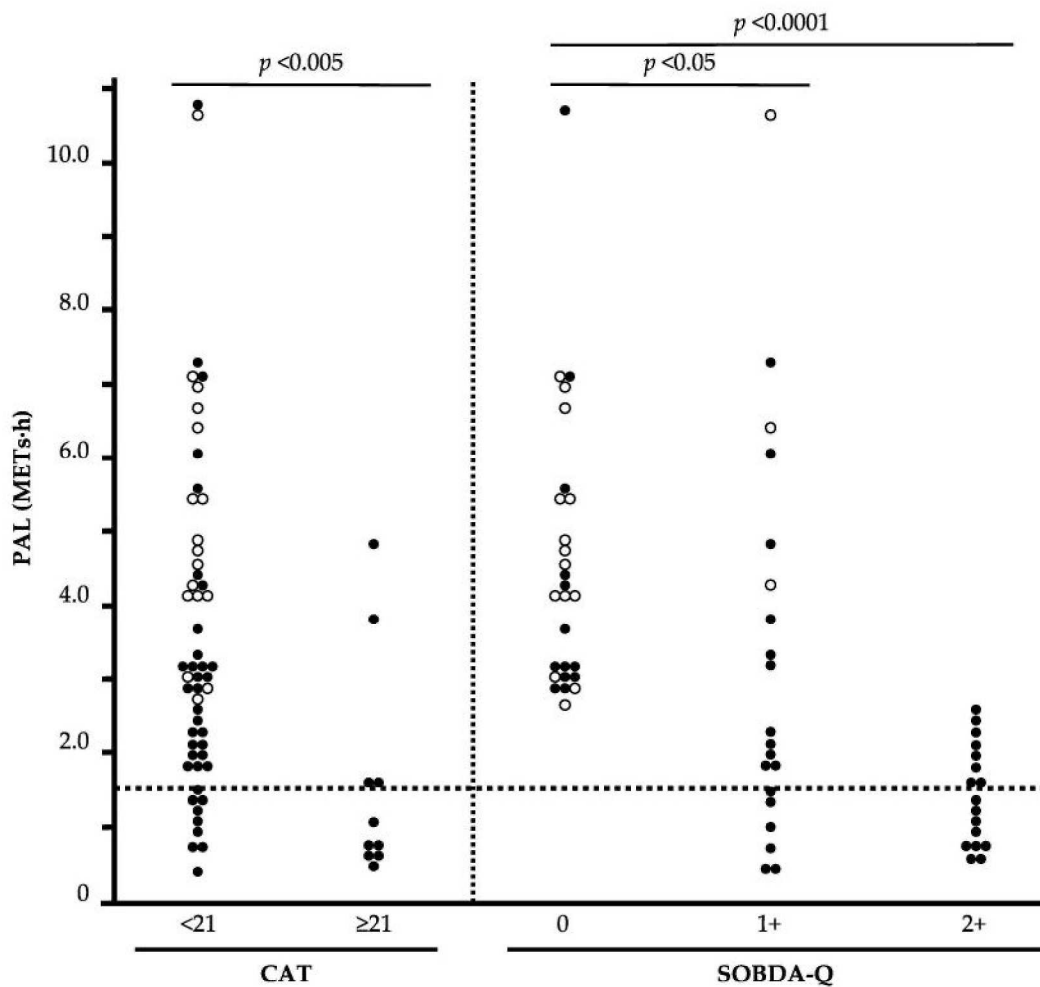


図 3. CAT、SOBDA-Q の組み合わせと PAL の関係

CAT, COPD assessment test; SOBDA-Q, Shortness of Breath in Daily Activities questionnaire; open circles: 健常者; closed circles: COPD 患者。

点線は 1.5METs·h を示す。データは Wilcoxon 検定で解析した。

6. 方法： 研究 B) SOBDA-Q の臨床応用

(1) 研究対象

和歌山県立医科大学附属病院外来の安定期 COPD 患者 14 名を対象とした[17]。対象者は全員、Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) ガイドライン[1]に基づく長時間作用型気管支拡張薬による気管支拡張療法を受けており、現喫煙者または既喫煙者であった。既喫煙者は試験前に少なくとも 1 年間禁煙していた。COPD は GOLD ガイドラインに従って定義・分類された。患者は病期 2-4 期(中等症-超重症)であった。全例に少なくとも 10 pack years 以上の喫煙歴があった。すべての患者は症状は安定しており、試験前少なくとも 3 ヶ月間増悪がなかった。喘息など他の肺疾患を有する患者、または試験評価を完了できないような障害を有する患者は除外された。すべての参加者は研究プロトコルの説明を受け、書面によるインフォームド・コンセントを行った。本研究は、2012 年 4 月 12 日に和歌山県立医科大学の地方倫理委員会 (IRB 番号: 1073) の承認を得て、UMIN000007543 として登録された。いずれの患者も、本研究の 4 週間以上前に short-acting β 2 agonists (SABA: 短時間作用型 β 2 刺激薬) による治療を受けていなかった。

(2) 方法

(2-1) プロトコル

患者は試験期間中、長時間作用型気管支拡張薬による同じ維持療法を継続した。日常生活において労作時の息切れによって制限されている患者特有の行動を SOBDA-Q を用いて同定した。Visit 1 では、臨床医が SOBDA-Q を評価し、日常生活における息切れによって制限されている患者特有の行動を確認した。適格患者は 4 週間の観察期間に入り、その間 SABA の使用は禁止された。Visit 2 において、適格患者は SOBDA-Q で特定された患者特有の息切れによって制限されている活動を行う約 15 分前に SABA 吸入 (SABA アシストユース) を行うように吸入指導を受けた。その後、臨床医は 8 週間 (治療期間) SABA アシストユースを継続するよう勧めた。治療期間中、参加者は SOBDA-Q と同じ項目で構成された日誌に、日常生活において労作時の息切れによって制限されている患者特有の行動に対して使用した SABA アシストユースの吸入回数を記録するよう指示された。Visit 3 (治療開始 4 週間後) に臨床医が SABA 吸入日誌をチェックした。再診時に息切れによって制限されている日常行動に対して SABA アシストユースを使用していないことが日誌に記載されていた場合、臨床医は再度 SABA アシストユースの吸入指導を行い、特定の日常活動に対して SABA アシストユースを適切に使用することの重要性を認識させた。SABA であるプロカテロール塩酸塩水和物の通常成人用量は $20 \mu\text{g}$ (2 パフ) であった。臨床医は患者に患者固有の活動を制限する行動を行う約 15 分前に SABA アシストユースするように指示した。医師は患者の年齢と症状の重症度に応じて投与量を調整することを許可した。1 日の最大許容量は $80 \mu\text{g}$ (8 パフ) とした。詳細な問診と日誌の SABA 使用記録の監視により、SABA アシストユースと増悪時の症状緩和のための SABA 使用とを区別した。さらに記録には、患者が安静時に呼吸困難を感じたときに SABA を使用したかどうかを尋ねる質問もあった。客観的な身体活動性の測定は治療介入前、治療介入期間中の 4 週間ごとに評価した。また、呼吸機能検査は観察期間、治療介入前と治療介入最終日に測定した。研究プロトコルを図 4 に示す。

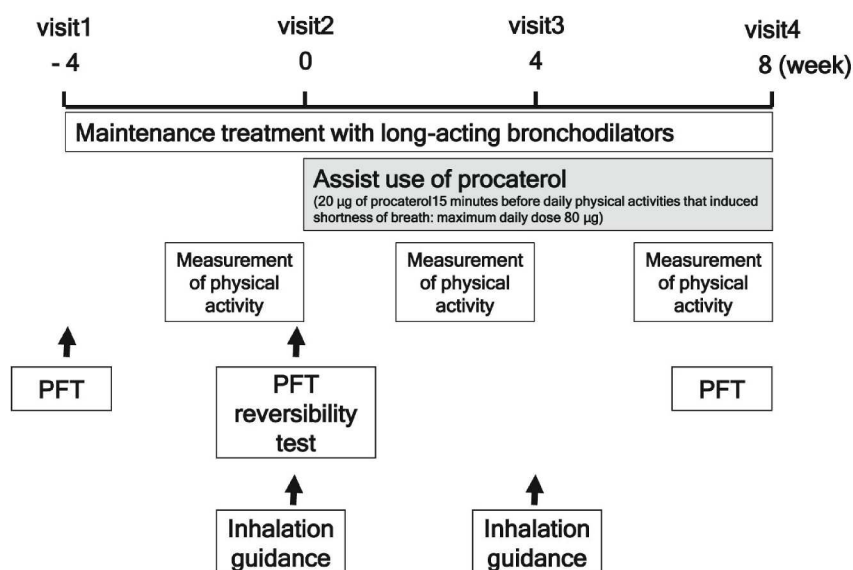


図4. 研究プロトコール

(2-2) 身体活動性の評価

小型で軽量な三軸加速度計 (Actimarker[®]) を腰に装着して 1 ヶ月間継続的に身体活動を記録した。雨の日や休日の身体活動性は有意に低下するが[9,10,18]、3 日以上データを記録することで再現性が得られることが報告されている[9]。典型的な身体活動性を代表するデータを得るために、観察期間、治療期間ともに最終 2 週間の雨の降らない平日の値のみを採用した。記録の初日と最終日は、全日のデータが得られないため除外した。身体活動レベル (Physical Activity Level: PAL) は、METs に活動持続時間を乗じて算出した。

(2-3) 呼吸機能の評価

呼吸機能は、米国胸部学会/欧州呼吸器学会の推奨[16]に従い、乾式ローリングシールスパイロメーター (CHESTAC-8800; 株式会社チェスト、東京、日本) を用いて評価した。

(3) 解析

データは平均値±標準偏差で示した。ウィルコクソンの符号付き順位和検定は、治療前後の PAL の値の差を分析するために用いた。スピアマンの順位相関分析および重回帰分析を用いて、PAL の変化と肺機能の変化との相関を分析した。一元配置分散分析 (ANOVA) を用いて、受診ごとの身体活動強度ごとの身体活動持続時間の変化率を分析した。統計的有意は $p < 0.05$ とした。

7. 結果: 研究 B) SOBDA-Q の臨床応用

7-1. 患者の特徴

患者の特徴を表6に示す。GOLD ステージ 2 が 9 例、ステージ 3 が 4 例、ステージ 4 が 1 例であった。全例に長時間作用型抗コリン薬 (Long acting muscarinic antagonist, LAMA) が投与され、12 例に長時間作用型ベータ2刺激薬 (Long-acting beta 2 agonist, LABA)、1 例に吸入ステロイド薬 (Inhaled corticosteroids, ICS) が併用されていた。被験者は全て男性であり、平均年齢は 72.1 歳で

あった。

表6 患者の特徴

Number (M/F)	14 (14 / 0)
GOLD stage (1/2/3/4)	0 / 9 / 4 / 1
Age (years)	72.1±1.5
BMI (kg/m ²)	21.8±0.7
Smoking status (Non/Ex/Cu)	0/ 12 / 2
Smoking history (pack years)	69.3±10.3
Long-acting muscarinic agonist, n (%)	14 (100)
Long-acting β2 agonist, n (%)	12 (79)
Theophylline, n (%)	5 (36)
Inhaled corticosteroids, n (%)	1 (7)
VC (L)	3.20±0.13
VC % pred (%)	95.1±3.5
IC (L)	2.12±0.12
Reversibility of IC (% increase)	0±2
FVC (L)	3.05±0.13
Reversibility of FVC (% increase)	3±1
FVC % pred (%)	92.7±3.53
FEV ₁ / FVC (%)	47.1±2.91
FEV ₁ (L)	1.46±0.13
Reversibility of FEV ₁ (% increase)	11±2
FEV ₁ % pred (%)	55.6±4.54
FEF _{50%FVC} % pred (%)	20.1±2.61

Definition of abbreviations: Values are presented as means±SE.
M = male; F = female
BMI = body mass index
GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
Ex: Ex-smoker, Cu: Current smoker, pred: predicted; VC: vital capacity; IC: inspiratory capacity; FVC: forced vital capacity; FEV₁: forced expiratory volume in 1 s; FEF_{50%FVC}: forced expiratory flow when 50% of vital capacity is exhaled

7-2. SOBDA-Q に基づいた SABA アシストユースによる身体活動レベルの変化

試験期間中、SABA を使用するような増悪を経験した患者はいなかった。治療期間中の SABA アシストユースの 1 日当たりの使用回数は平均 2.5 回であった。SABA アシストユース後、統計学的に有意ではなかったものの、4 週目には PAL (METs·hr)が増加する傾向がみられ (p=0.09)、8 週目には PAL が有意に改善した (p=0.01) (図5)。サブ解析の結果、ステージ 2 の COPD 患者の PAL は 8 週目に有意に改善したが (p=0.01)、ステージ 3 と 4 の COPD 患者の PAL は改善しなかった。

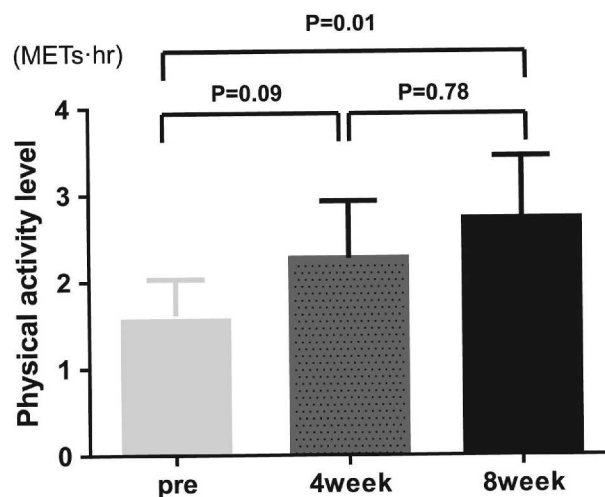


図5. SOBDA-Q に基づいた SABA アシストユースによる身体活動レベルに及ぼす影響
データは平均値±SEM で示した。

7-3. SOBDA-Q に基づいた SABA アシストユースによる身体活動持続時間の変化

2.0 METs 以上と 2.5 METs 以上の身体活動持続時間は、投与 4 週間後に有意に改善した。投与 8 週間後には、2.5 METs 以上および 3.0 METs 以上の身体活動持続時間が有意に改善した(図6)。14 人中 11 人(79%)が SABA アシストユースにより 2.5 METs 以上の身体活動持続時間の改善を示した。このうち、4 週間目に 5 人(36%)、8 週目に 6 人(43%)が 2.5 METs 以上の身体活動持続時間を 50%以上改善した。さらに、4 週間目に 5 人中 1 人(7%)、8 週目に 6 人中 1 人(7%)が 2.5 METs 以上の身体活動持続時間を 100%以上改善した。

また、8 週目には 11 人(79%)が 3.0 METs 以上の身体活動持続時間を改善し、そのうち 10 人が 2.5 METs 以上の身体活動持続時間を改善した人物と同一であった。さらに、4 週目に 4 人(29%)、8 週目に 7 人(50%)が 3.0 METs 以上の身体活動持続時間を 50%以上改善した。このうち、4 週間目に 4 人中 2 人(14%)、8 週目に 7 人中 5 人(36%)は 3.0 METs 以上の身体活動持続時間を 100%以上改善した。

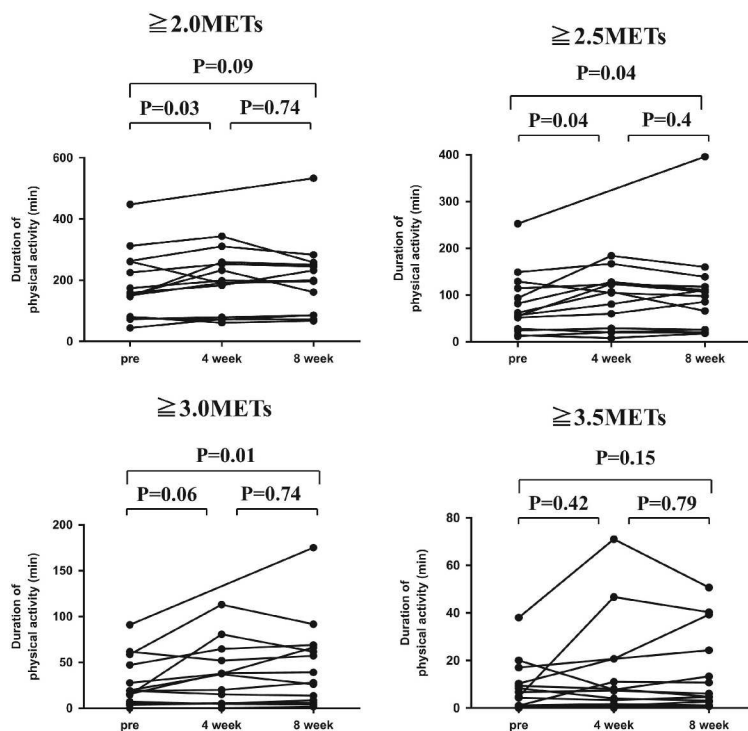


図6. SOBDA-Q に基づいた SABA アシストユースによる身体活動持続時間の変化

7-4. 身体活動レベルの変化とベースライン呼吸機能検査との相関分析

8 週間の身体活動レベルの変化とベースラインの呼吸機能検査データとの相関を分析した。図7に示すように、身体活動レベルの変化は、ベースラインの%FVC ($r=0.56$, $p=0.04$) および%FEV₁ ($r=0.55$, $p=0.04$)と有意に相関していた。

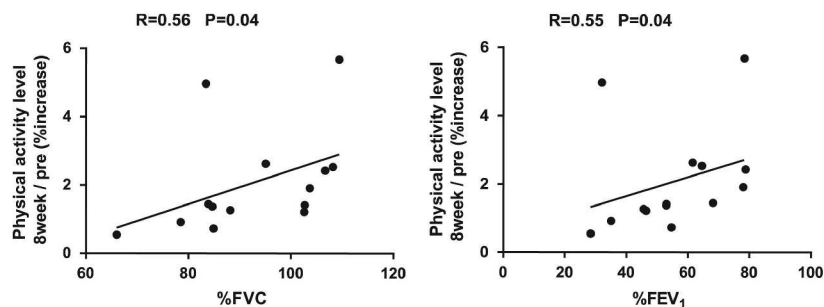


図7. SABA アシストユースによる身体活動レベルの変化とベースラインの呼吸機能検査の相関 FVC, forced vital capacity (努力性肺活量), FEV₁, forced expiratory volume in 1s (1秒量), R は相関係数。

8. 総合考察

新たに考案した SOBDA-Q が身体活動レベルと有意に相関することを示した。また、食事と屋外活動に関連した息切れを組み合わせることで、Sedentary COPD 患者を同定することができた。さらに、SOBDA-Q と SABA アシストユースを併用することは、COPD 患者の身体活動性を改善する有用なアプローチとなることが示された。

国際身体活動質問票 (International Physical Activity questionnaire: IPAQ) [19] とその修正版である世界身体活動質問票 (Global Physical Activity questionnaire: GPAQ) [20] は、代表的な身体活動質問票である。これらは COPD 患者向けではなく、一般成人集団に適用されているため、COPD 患者に特徴的である低強度の身体活動性低下を検出するには十分な感度を有していない [3,21]。一方、Minnesota Leisure Time Physical Activity 問診票 (Minnesota LTPA Questionnaire)、Baecke Questionnaire of Habitual Physical Activity、Physical Activity Scale in the Elderly (PASE) 問診票は、高齢者などの集団においてより有効である [7,22-24]。しかし、COPD 患者の多くは呼吸困難を避けようと活動を制限しており、患者自身による呼吸困難感を過小評価しているため [25]、医師が上記の自己申告式の質問票を用いて身体活動、特に日常の身体活動を正確に類推することは困難である。我々は、従来の主観的息切れ評価質問票のうち mMRC は客観的に測定された PAL との相関が低く、mMRC は PAL 依存的に増加しないことを示した (表 4 および図 1)。すなわち、日常的な活動を避ける傾向にある COPD 患者の身体活動性を評価するには、単純な息切れ質問票では限界があるということである [26-28]。

CAT もまた、本研究では SOBDA-Q ほど身体活動性を感度よく捉えるのに十分な検出力を有していなかった。CAT の質問項目には COPD 患者の主な症状が含まれているが、咳嗽や喀痰の状況、睡眠状態など身体活動性と関連しない質問項目も含まれている [29]。さらに、CAT は Semantic Differential Scale の 6 段階評価であり、意味差尺度は語句に対する被験者の主観的な解釈に依存するため、回答が個人的な偏見や経験に影響される可能性がある [30]。つまり、各人が最大値をどのレベルに設定するかによって、各人の得点の解釈が異なる。一方、SOBDA-Q の質問項目には、様々な生活場面における様々な強度の活動を反映しており、息切れによって日常活動をセーブする潜在的な行動を具体的に判定することができる。そのため、表 3 に示すように、SOBDA-Q は健常者と Sedentary COPD 患者との間だけでなく、Non-sedentary COPD 患者と Sedentary COPD 患者との間でも平均スコアに有意な差を示した。この検出能力は SOBDA-Q の長所であると考えられ

る。さらに、SOBDA-Q は息苦しさのレベルの表現を具体的な文章で記述しているので、被験者は迷うことなく選択肢を選びやすい。したがって、表 4 と図 1 に示すように、SOBDA-Q は CAT よりも PAL に依存した変化を示した可能性がある。

さらに、SOBDA-Q の各ドメインの中では、食事と屋外活動が Sedentary COPD を検出する上でより重要であった(表 4 と表 5)。COPD 患者における食事誘発性の呼吸困難は、咀嚼や嚥下によって生じる不規則な呼吸[31,32]、食後の腹部膨満[33]、食事中の上肢の労作による影響[34,35]などに関連すると考えられている。また、COPD 患者における屋外活動に関連した息切れの原因として、会話中の呼吸数増加や吸気時間/全呼吸時間比(Tin/Ttot)、呼気終末時の負荷が関係していると考えられている[36-38]。しかし、因果関係は不明であり、このメカニズムを理解するためにはさらなる解析が必要である。

特定の SOBDA-Q の組み合わせは、Sedentary COPD の検出に対して高い感度(1.00)を示した(図 2)。このことは、COPD 患者に食事や屋外活動に関する質問をすることは、Sedentary behavior(座りがちな行動)の検出のためのスクリーニングツールとして有用であることを意味している。本研究の COPD 患者の約 90%は GOLD ステージ 1 および 2 の軽症から中等症であったが、約 30%はすでに Sedentary behavior をする生活様式であった。これは、GOLD ステージ 1 または 2 の COPD 患者の身体活動が低下していた先行研究と一致している[3]。これらの結果は、SOBDA-Q が早期の COPD 患者における Sedentary behavior を検出し、COPD に対する早期治療介入を開始するのに有用であることを示唆している。

SOBDA-Q の臨床応用に関しては、SABA のアシストユースのガイドとして SOBDA-Q を用いることで、COPD 患者の PAL を増加させることができることを示した(図5, 図6)[17]。SOBDA-Q を日常診療におけるコミュニケーションツールとして使用することで、医療スタッフ(医師、看護師など)は患者固有の息切れの状況や環境を認識し、理解することができるとともに、COPD 患者に SABA のアシストユースを必要とする場面を指導できるようになる。COPD 患者もこのツールにアクセスすることで、SABA のアシストユースのタイミングや方法を理解することができる。特に、SOBDA-Q は、COPD 患者が日常生活で息切れする可能性があるために制限しているが、認識されていない不活動を同定することができる。この概念は、身体不活動を改善するためには行動変容カウンセリングが必要であることを示した先行研究と一致している[39]。我々は、SOBDA-Q が医療スタッフと COPD 患者の間の双方向コミュニケーションツールになり、行動変容を促進できると考えている。

しかし、本研究の結果を一般化するにはいくつかの限界がある。まず、サンプルサイズが小さく、健常者と COPD 患者では参加者の男女比に差があった。COPD 患者における息切れやその他の症状における性差を報告した研究もあり[40,41]、本研究の結果に影響を与えた可能性がある。また、本研究ではサンプル数が少ないため統計的検出力が不足し、交絡因子として性別、喫煙状態、呼吸機能を含めた多変量解析を行うことができなかった。今後、サンプル数を増やしてこの問題を検討する予定である。第 2 に、多くの患者が重症度が軽症から中等症の GOLD ステージであった。気流閉塞の重症度によって症状や身体活動に違いがある可能性があるため[42]、このことを検証するためには、より重症度の高い患者をより多くリクルートしてさらなる研究を行う必要がある。第三に、SOBDA-Q の各ドメインの平均点を用いて結果を評価した。各ドメインの平均点を用いることで、それぞれの日常生活状況における息切れを比較することができたが、一部の患者は、すべての日常生活行動を行っていなかった。第四に、SOBDA-Q と mMRC や CAT 以外の質問票との比較は行っていない。したがって、他の質問票との違いについては言及できない。今後、他の質問票を取り入れた研

究を検討していきたい。第 5 に、Sedentary COPD 患者を同定するために SOBDA-Q と他の質問票との組み合わせ分析は行っていない。したがって、SOBDA-Q と CAT や mMRC との併用効果については検討しなかった。サンプルサイズを増やし、SOBDA-Q と他の質問票との組み合わせの有用性を検討するため、さらなる研究を行う予定である。

9. 結語

新たに開発した SOBDA-Q は、客観的に測定された身体活動レベルと有意な相関があり、Sedentary COPD 患者を正確に同定できる可能性がある。また、SOBDA-Q と SABA アシストユースとを併用することで、日常活動の中で身体活動性を有意に改善することが示された。

10. 補足資料

表 S1. modified Medical Research Council (mMRC) 息切れスケール

グレード 分類	mMRC 息切れスケール質問票 (当てはまるものに 1 つだけチェックして下さい)	
0	激しい運動をした時だけ息切れがある。	<input type="checkbox"/>
1	平坦な道を早足で歩く、あるいは緩やかな上り坂を歩く時に息切れがある。	<input type="checkbox"/>
2	息切れがあるので、同年代の人よりも平坦な道を歩くのが遅い、あるいは平坦な道を自分のペースで歩いている時、息切れのために立ち止まることがある。	<input type="checkbox"/>
3	平坦な道を約 1 0 0 m、あるいは数分歩くと息切れのために立ち止まる。	<input type="checkbox"/>
4	息切れがひどく家から出られない、あるいは衣服の着替えをする時にも息切れがある。	<input type="checkbox"/>

表 S2. COPD assessment test (CAT)

COPDアセスメントテスト (CAT)							
この質問表は、あなたの COPD (慢性閉塞性肺疾患) の状態が健康と日常生活にどのような影響を与えているか、あなたご自身と主治医の先生が知り、共有するものです。このテストによって、今の COPD の状態を的確に先生に伝えられ、またテストの点数によって、あなたの状態により合った治療を行うことができるようになります。下記の各項目に対して、あなたの現在の状態を最も適切に表している所に○印を記入して下さい。各項目に対して、回答は 1 つのみ選択してください。							
例：私はとても楽しい	0	①	2	3	4	5	私はとても悲しい
まったく咳がでない	0	1	2	3	4	5	いつも咳が出ている
まったく痰がつかまった感じがしない	0	1	2	3	4	5	いつも痰がつかまっている感じがする
まったく息苦しくない	0	1	2	3	4	5	非常に息苦しい
坂や階段を上がっても、息切れがしない	0	1	2	3	4	5	坂や階段を上がると、非常に息切れがする
家での普段の生活が制限されることはない	0	1	2	3	4	5	家での普段の生活が非常に制限される
肺の状態を気にせずに、外出できる	0	1	2	3	4	5	肺の状態が気になって、外出できない
よく眠れる	0	1	2	3	4	5	肺の状態が気になって、よく眠れない
とても元気だ	0	1	2	3	4	5	まったく元気がない

表 S3. The shortness of breath in the daily activities questionnaire: SOBDA-Q

		加減して（ゆっくり、休み休み） 行っている		加減せず普段通りに行っている			もともと行わないので、息切れを感じる か分からない	
		息切れがする ので行っていない	しかし、息切れを 感じている	加減するおかげで 息切れを感じない	しかし、息切れを 感じ、休まないとい けない時もある	無理しなければ 息切れを感じない		無理しても息切れ を感じない
score		1	2	3	4	5	6	No evaluation
朝の活動	歯磨き・洗面・ひげそり・整髪							
	着替え							
	排便・排尿							
食事	食事							
	食事の準備・調理・後片付け							
屋内動作	洗濯物の物干し・取り込み							
	整理整頓・掃除							
	布団や物の上げ下ろし							
屋外動作	立位での会話							
	庭いじり（草取り、水まき）							
	洗車をしている時							
外出	徒歩での外出（散歩、買い物）							
	自転車での外出（散歩、買い物）							
	自分のペースで平地を歩くとき							
	同年齢の方と平地を歩くとき							
	動物の世話をするとき							
	子どもや孫と遊ぶとき							
	坂道を上がる時							
	階段を上がる時							
夜の活動	シャワー・入浴中							
	髪や身体を洗うとき							
	布団やベットのシーツをしくとき							

表 S4. The shortness of breath in the daily activities questionnaire: SOBDA-Q (使用例)

		加減して（ゆっくり、休み休み） 行っている		加減せず普段通りに行っている			もともと行わないので、息切れを感じる か分からない	
		息切れがする ので行っていない	しかし、息切れを 感じている	加減するおかげで 息切れを感じない	しかし、息切れを 感じ、休まないとい けない時もある	無理しなければ 息切れを感じない		無理しても息切れ を感じない
score		1	2	3	4	5	6	No evaluation
朝の活動	歯磨き・洗面・ひげそり・整髪				○			
	着替え					○		
	排便・排尿				○			

11. 謝辞

医学博士課程の研究遂行にあたり、指導教官として、いつも親身になってご指導いただいた山口大学大学院医学系研究科呼吸器・感染症内科学講座の松永和人教授に深く御礼を申し上げます。日常診療における臨床的疑問を見出し、そこから研究に繋げる考え方や研究の進め方など研究者としての考え方だけでなく、研究を行う者としての姿勢や態度を含め多くのことをご教授頂きました。この場をお借りして厚く御礼申し上げます。

同講座の平野綱彦准教授からは、研究内容について幾度となくご助言・ご討議を頂き、どんな些細なことでも丁寧に教えて頂きました。心より感謝申し上げます。また、同講座の医局員および研究補助員の皆様には研究遂行にあたり貴重なご助言・ご討論を頂き、研究遂行のためのデータ収集をお手伝いしていただきました。深謝申し上げます。

本研究に関わって頂いたすべての皆さま方の温かいご支援、ご指導のお陰で本論文を作成することができました。心より感謝申し上げます。博士課程の研究の中で学んだことを糧に、今後も精進して参ります。今後ともご指導ご鞭撻のほど宜しくお願い申し上げます。

12. 参考文献

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2023 report);. Available online: <http://www.goldcopd.org/>. (accessed.
2. Giacomini, M.; DeJean, D.; Simeonov, D.; Smith, A. Experiences of living and dying with COPD: a systematic review and synthesis of the qualitative empirical literature. *Ont Health Technol Assess Ser.* **2012**, *12*, 1-47. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23074423>. Published 2012/10/18.
3. Pitta, F.; Troosters, T.; Spruit, M.A.; Probst, V.S.; Decramer, M.; Gosselink, R. Characteristics of physical activities in daily life in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* **2005**, *171*, 972-977. DOI:10.1164/rccm.200407-855OC.
4. Waschki, B.; Kirsten, A.; Holz, O.; Muller, K.C.; Meyer, T.; Watz, H.; Magnussen, H. Physical activity is the strongest predictor of all-cause mortality in patients with COPD: a prospective cohort study. *Chest.* **2011**, *140*, 331-342. DOI:10.1378/chest.10-2521.
5. Furlanetto, K.C.; Donaria, L.; Schneider, L.P.; Lopes, J.R.; Ribeiro, M.; Fernandes, K.B.; Hernandez, N.A.; Pitta, F. Sedentary Behavior Is an Independent Predictor of Mortality in Subjects With COPD. *Respir Care.* **2017**, *62*, 579-587. DOI:10.4187/respcare.05306.
6. Pitta, F.; Troosters, T.; Spruit, M.A.; Decramer, M.; Gosselink, R. Activity monitoring for assessment of physical activities in daily life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Phys Med Rehabil.* **2005**, *86*, 1979-1985. DOI:10.1016/j.apmr.2005.04.016.
7. Pitta, F.; Troosters, T.; Probst, V.S.; Spruit, M.A.; Decramer, M.; Gosselink, R. Quantifying physical activity in daily life with questionnaires and motion sensors in COPD. *Eur Respir J.* **2006**, *27*, 1040-1055. DOI:10.1183/09031936.06.00064105.
8. Eakin, E.G.; Resnikoff, P.M.; Prewitt, L.M.; Ries, A.L.; Kaplan, R.M. Validation of a new dyspnea measure: the UCSD Shortness of Breath Questionnaire. University of California, San Diego. *Chest.* **1998**, *113*, 619-624. DOI:10.1378/chest.113.3.619.
9. Sugino, A.; Minakata, Y.; Kanda, M.; Akamatsu, K.; Koarai, A.; Hirano, T.; Sugiura, H.; Matsunaga, K.; Ichinose, M. Validation of a compact motion sensor for the measurement of physical activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration.* **2012**, *83*, 300-307. DOI:10.1159/000330046.

10. Matthews, C.E.; Ainsworth, B.E.; Thompson, R.W.; Bassett, D.R., Jr. Sources of variance in daily physical activity levels as measured by an accelerometer. *Med Sci Sports Exerc.* **2002**, *34*, 1376-1381. DOI:10.1097/00005768-200208000-00021.
11. Ainsworth, B.E.; Haskell, W.L.; Herrmann, S.D.; Meckes, N.; Bassett, D.R., Jr.; Tudor-Locke, C.; Greer, J.L.; Vezina, J.; Whitt-Glover, M.C.; Leon, A.S. 2011 Compendium of Physical Activities: a second update of codes and MET values. *Med Sci Sports Exerc.* **2011**, *43*, 1575-1581. DOI:10.1249/MSS.0b013e31821ece12.
12. Pate, R.R.; O'Neill, J.R.; Lobelo, F. The evolving definition of "sedentary". *Exerc Sport Sci Rev.* **2008**, *36*, 173-178. DOI:10.1097/JES.0b013e3181877d1a.
13. Tudor-Locke, C.; Washington, T.L.; Ainsworth, B.E.; Troiano, R.P. Linking the American Time Use Survey (ATUS) and the Compendium of Physical Activities: methods and rationale. *J Phys Act Health.* **2009**, *6*, 347-353. DOI:10.1123/jpah.6.3.347.
14. Haskell, W.L.; Lee, I.M.; Pate, R.R.; Powell, K.E.; Blair, S.N.; Franklin, B.A.; Macera, C.A.; Heath, G.W.; Thompson, P.D.; Bauman, A. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Med Sci Sports Exerc.* **2007**, *39*, 1423-1434. DOI:10.1249/mss.0b013e3180616b27.
15. Hirano, T.; Doi, K.; Matsunaga, K.; Takahashi, S.; Donishi, T.; Suga, K.; Oishi, K.; Yasuda, K.; Mimura, Y.; Harada, M.; et al. A Novel Role of Growth Differentiation Factor (GDF)-15 in Overlap with Sedentary Lifestyle and Cognitive Risk in COPD. *J Clin Med.* **2020**, *9*. DOI:10.3390/jcm9092737.
16. Miller, M.R.; Hankinson, J.; Brusasco, V.; Burgos, F.; Casaburi, R.; Coates, A.; Crapo, R.; Enright, P.; van der Grinten, C.P.; Gustafsson, P.; et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J.* **2005**, *26*, 319-338. DOI:10.1183/09031936.05.00034805.
17. Hirano, T.; Matsunaga, K.; Hamada, K.; Uehara, S.; Suetake, R.; Yamaji, Y.; Oishi, K.; Asami, M.; Edakuni, N.; Ogawa, H.; et al. Combination of assist use of short-acting beta-2 agonists inhalation and guidance based on patient-specific restrictions in daily behavior: Impact on physical activity of Japanese patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Investig.* **2019**, *57*, 133-139. DOI:10.1016/j.resinv.2018.12.001.
18. Tudor-Locke, C.; Burkett, L.; Reis, J.P.; Ainsworth, B.E.; Macera, C.A.; Wilson, D.K. How many days of pedometer monitoring predict weekly physical activity in adults? *Prev Med.* **2005**, *40*, 293-298. DOI:10.1016/j.ypmed.2004.06.003.
19. Craig, C.L.; Marshall, A.L.; Sjostrom, M.; Bauman, A.E.; Booth, M.L.; Ainsworth, B.E.; Pratt, M.; Ekelund, U.; Yngve, A.; Sallis, J.F.; et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc.* **2003**, *35*, 1381-1395. DOI:10.1249/01.MSS.0000078924.61453.FB.
20. Bull, F.C.; Maslin, T.S.; Armstrong, T. Global physical activity questionnaire (GPAQ): nine country reliability and validity study. *J Phys Act Health.* **2009**, *6*, 790-

804. DOI:10.1123/jpah.6.6.790.
21. Ishikawa-Takata, K.; Tabata, I.; Sasaki, S.; Rafamantanantsoa, H.H.; Okazaki, H.; Okubo, H.; Tanaka, S.; Yamamoto, S.; Shiota, T.; Uchida, K.; et al. Physical activity level in healthy free-living Japanese estimated by doubly labelled water method and International Physical Activity Questionnaire. *Eur J Clin Nutr.* **2008**, *62*, 885-891. DOI:10.1038/sj.ejcn.1602805.
 22. Taylor, H.L.; Jacobs, D.R., Jr.; Schucker, B.; Knudsen, J.; Leon, A.S.; Debacker, G. A questionnaire for the assessment of leisure time physical activities. *J Chronic Dis.* **1978**, *31*, 741-755. DOI:10.1016/0021-9681(78)90058-9.
 23. Baecke, J.A.; Burema, J.; Frijters, J.E. A short questionnaire for the measurement of habitual physical activity in epidemiological studies. *Am J Clin Nutr.* **1982**, *36*, 936-942. DOI:10.1093/ajcn/36.5.936.
 24. Washburn, R.A.; Smith, K.W.; Jette, A.M.; Janney, C.A. The Physical Activity Scale for the Elderly (PASE): development and evaluation. *J Clin Epidemiol.* **1993**, *46*, 153-162. DOI:10.1016/0895-4356(93)90053-4.
 25. Ries, A.L. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on quality of life: the role of dyspnea. *Am J Med.* **2006**, *119*, 12-20. DOI:10.1016/j.amjmed.2006.08.003.
 26. Mahler, D.A.; Wells, C.K. Evaluation of clinical methods for rating dyspnea. *Chest.* **1988**, *93*, 580-586. DOI:10.1378/chest.93.3.580.
 27. Bestall, J.C.; Paul, E.A.; Garrod, R.; Garnham, R.; Jones, P.W.; Wedzicha, J.A. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* **1999**, *54*, 581-586. DOI:10.1136/thx.54.7.581.
 28. Watz, H.; Waschki, B.; Meyer, T.; Magnussen, H. Physical activity in patients with COPD. *Eur Respir J.* **2009**, *33*, 262-272. DOI:10.1183/09031936.00024608.
 29. Jones, P.W.; Harding, G.; Berry, P.; Wiklund, I.; Chen, W.H.; Kline Leidy, N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J.* **2009**, *34*, 648-654. DOI:10.1183/09031936.00102509.
 30. Bradley, M.M.; Lang, P.J. Measuring emotion: the Self-Assessment Manikin and the Semantic Differential. *J Behav Ther Exp Psychiatry.* **1994**, *25*, 49-59. DOI:10.1016/0005-7916(94)90063-9.
 31. Wolkove, N.; Fu, L.Y.; Purohit, A.; Colacone, A.; Kreisman, H. Meal Induced Oxygen Desaturation and Dyspnea in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Canadian Respiratory Journal.* **1998**, *5*, 347020. DOI:10.1155/1998/347020.
 32. Tangri, S.; Woolf, C.R. The breathing pattern in chronic obstructive lung disease during the performance of some common daily activities. *Chest.* **1973**, *63*, 126-127. DOI:10.1378/chest.63.1.126.
 33. Smith, J.; Wolkove, N.; Colacone, A.; Kreisman, H. Coordination of eating, drinking and breathing in adults. *Chest.* **1989**, *96*, 578-582. DOI:10.1378/chest.96.3.578.
 34. Martinez, F.J.; Couser, J.I.; Celli, B.R. Respiratory response to arm elevation in

- patients with chronic airflow obstruction. *Am Rev Respir Dis.* **1991**, *143*, 476-480. DOI:10.1164/ajrccm/143.3.476.
35. Celli, B.R.; Rassulo, J.; Make, B.J. Dyssynchronous breathing during arm but not leg exercise in patients with chronic airflow obstruction. *N Engl J Med.* **1986**, *314*, 1485-1490. DOI:10.1056/NEJM198606053142305.
 36. Lee, L.; Friesen, M.; Lambert, I.R.; Loudon, R.G. Evaluation of dyspnea during physical and speech activities in patients with pulmonary diseases. *Chest.* **1998**, *113*, 625-632. DOI:10.1378/chest.113.3.625.
 37. Binazzi, B.; Lanini, B.; Romagnoli, I.; Garuglieri, S.; Stendardi, L.; Bianchi, R.; Gigliotti, F.; Scano, G. Dyspnea during speech in chronic obstructive pulmonary disease patients: effects of pulmonary rehabilitation. *Respiration.* **2011**, *81*, 379-385. DOI:10.1159/000319553.
 38. O'Donnell, D.E.; Reville, S.M.; Webb, K.A. Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* **2001**, *164*, 770-777. DOI:10.1164/ajrccm.164.5.2012122.
 39. Shioya, T.; Sato, S.; Iwakura, M.; Takahashi, H.; Terui, Y.; Uemura, S.; Satake, M. Improvement of physical activity in chronic obstructive pulmonary disease by pulmonary rehabilitation and pharmacological treatment. *Respir Investig.* **2018**, *56*, 292-306. DOI:10.1016/j.resinv.2018.05.002.
 40. Perez, T.A.; Castillo, E.G.; Ancochea, J.; Pastor Sanz, M.T.; Almagro, P.; Martinez-Camblor, P.; Miravittles, M.; Rodriguez-Carballeira, M.; Navarro, A.; Lamprecht, B.; et al. Sex differences between women and men with COPD: A new analysis of the 3CIA study. *Respir Med.* **2020**, *171*, 106105. DOI:10.1016/j.rmed.2020.106105.
 41. Katsura, H.; Yamada, K.; Wakabayashi, R.; Kida, K. Gender-associated differences in dyspnoea and health-related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology.* **2007**, *12*, 427-432. DOI:10.1111/j.1440-1843.2007.01075.x.
 42. Pitta, F.; Takaki, M.Y.; Oliveira, N.H.; Sant'anna, T.J.; Fontana, A.D.; Kovelis, D.; Camillo, C.A.; Probst, V.S.; Brunetto, A.F. Relationship between pulmonary function and physical activity in daily life in patients with COPD. *Respir Med.* **2008**, *102*, 1203-1207. DOI:10.1016/j.rmed.2008.03.004.