

COPD 急性増悪による入院患者における EXACT(Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Tool)質問紙日本語版の妥当性の検証に関する研究
(25-16)

主任研究者

西村 浩一 国立長寿医療研究センター 内科総合診療部呼吸機能診療科 (医長)

研究要旨

COPD 急性増悪の経過を定量化して測定するツールである EXACT (Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Tool) 質問紙が開発され、米国の原著者サイドにより、日本語版が作成されている。本研究の主要目的は、COPD 急性増悪による入院患者および外来通院中の安定期 COPD 患者を対象とした研究により、EXACT 質問紙日本語版の妥当性を検証することである。

54人(男49人)の安定期COPD患者が検討を終了し、平均年齢は74歳、1秒率(FEV₁/FVC)の平均は55.4%であった。質問紙の信頼性の指標であるクロンバッハα係数(Cronbach's alpha coefficient)は、EXACT日本語版総スコア(Total Score)では、0.925、Breathlessness Domain Scoreで0.940、Cough and Sputum Domain Scoreで0.796、Chest Symptoms Domain Scoreで0.854であった。同じ対象患者において調査したCAT日本語版では0.896、SGRQ日本語版では、0.934であった。EXACT日本語版の信頼性(内的整合性)は、COPD患者におけるhealth status(健康状態)の評価尺度であるCATより優れ、同じくSGRQ日本語版とほぼ同様であった。EXACT日本語版総スコアの頻度分布は、Shapiro-Wilkテストでp=0.093であり、正規分布の仮定は棄却されなかった。基準関連妥当性に含まれる併存的妥当性を検証するため、EXACT、CAT、SGRQの3つの尺度について各々の相関を検討し、Spearman順位相関係数(rs)を求めたが、全ての相関が統計学的に有意であり、特に、EXACT総スコアとCATスコアの相関は、相関係数が0.755、SGRQ総スコアとの相関も相関係数が0.698と優れていた。したがって、EXACTの各スコアは、類似の概念を評価する標準的な尺度、すなわち外的基準と良好な相関を示した。

COPD急性増悪による入院患者を対象とした研究は、13人(男10人)を対象として実施した。健康状態の評価尺度であるCATは、COPD急性増悪の経過の評価を目的とした有用性が示され、わが国でも幅広く日常臨床に使用されている。急性増悪での入院後EXACT総スコアおよびCATスコアは、若干の変動は認められるもののゆっくりと改善していくことが示された。さらに、EXACTの反応性の検証のために、その代表的な指標であるEffect size(ES)およびStandardized response mean(SRM)を、CATと比較した。入院初日と入

院第 14 病日に記録した EXACT 総スコアは、比較可能であった 12 人における ES は-1.29、SRM は-1.27 であり、同じく CAT スコアの ES は-1.22、SRM は-1.26 であった。同様に、入院初日と入院第 28 病日の比較および入院初日と入院第 56 病日の比較、入院初日と入院第 84 病日の比較では、EXACT 総スコアは、CAT スコアとほぼ同等、または CAT スコアより優れた反応性を示すと考えられた。

これらの検討結果から、EXACT 質問紙日本語版の妥当性が実証された。

A. 研究目的

COPD (chronic obstructive pulmonary disease) は現在世界の死亡原因の第4位、わが国での男性死亡原因の第9位である。その患者の大部分は高齢者であり、わが国でも過去における喫煙率の増加と人口の高齢化を背景に今後の患者数の増加が予想されている。COPDを対象とした医療サービスにおけるアウトカム研究のなかでも、患者報告アウトカム (PRO, patient-reported outcomes) は近年注目されている研究課題であり、米国 FDA もそれに關するガイダンスを發表している。

COPD における PRO 関連の領域におけるトピックスのひとつとして、COPD 急性増悪の経過を定量化して測定するツールである EXACT (Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Tool) 質問紙が開発され、米国の原著者サイドにより、日本語版が作成されている。しかし、この EXACT 質問紙日本語版は、まだわが国の臨床の場で使用されておらず、わが国での妥当性の検証が必要である。また、EXACT 質問紙は、将来的に COPD 急性増悪における治療法の評価の標準的な尺度となる可能性があり、他の臨床指標との異同や関連について検討が必要である。

本研究の目的は、国立長寿医療研究センター呼吸器科において、COPD 急性増悪による入院患者および外来通院中の COPD 患者を対象とした研究により、COPD 急性増悪における EXACT 質問紙日本語版の妥当性を検証することである。また、安定期 COPD の health status(健康状態) (研究者によっては健康関連 QOL と呼ぶことがある) を評価する簡便なツールとして、COPD アセスメントテスト (CAT) 日本語版が広く臨床の場で使用されているが、CAT が COPD 安定期ではなく COPD 急性増悪においてもその評価が可能であるかを検討し、EXACT 質問紙日本語版との関連を検討することを、副次研究目的とする。一方では、EXACT 質問紙は安定期 COPD の評価ツールとしても利用可能であるとする欧米からの研究報告があり、COPD 急性増悪と安定期の COPD を同じ座標軸の上で、両者を対比しながら、検証を実施する。

B. 研究方法

1) 対象症例

COPD 急性増悪による入院患者としては、平成 25 年 7 月 22 日から、独立行政法人国立長寿医療研究センター呼吸器科に COPD 急性増悪のために入院した場合を対象とした。実施した治療の内容は記録するが、その内容にはかかわらずに対象を選択した。対象選択基準は、①40 歳以上、②十分な喫煙歴(20 pack-years 以上)、③第 1 病日以前の肺機能検査にて $FEV_1/FVC < 0.7$ が確認されていること、以前に肺機能検査が実施された記録がない場合は、第 1 病日(入院当日)に肺機能検査を実施し、 $FEV_1/FVC < 0.7$ を確認してから対象とすること、④胸部 X 線所見で肺機能に影響を及ぼす陳旧性変化がない(胸郭形成術後などは除外)、⑤COPD に関連した症状の悪化を認めること、⑥市中肺炎の合併は問わない、肺炎に伴う COPD の急性増悪も対象とする、⑦気胸合併や心不全単独の合併による悪化例など、

非感染性急性増悪であることが明らかな場合は除外、⑧意識障害を伴う場合は除外、⑨びまん性汎細気管支炎および関連の病態は除外、⑩結核、肺癌、気管支拡張症、非結核性抗酸菌症などの合併症がある患者は除外、⑪コントロールが不十分な心臓血管系、神経系、腎臓、内分泌系、血液系、消化器系や肝臓など他臓器の合併症を有しない例、とした。

安定期 COPD 患者としては、上記と同様の期間に同センター呼吸器科の外来に通院中の COPD 患者を対象とした。その治療内容は問わないこととし、対象選択基準は、①40 歳以上、②十分な喫煙歴 (20 pack-years 以上)、③気管支拡張薬吸入後 FEV₁/FVC < 70%、④胸部 X 線所見で機能に影響を及ぼす陳旧性変化がない (胸郭形成術後などは除外)、⑤過去 3 か月以内に悪化(増悪)がない、または他の原因による入院がない安定期の症例、⑥びまん性汎細気管支炎および関連の病態は除外、⑦結核、肺癌、気管支拡張症、非結核性抗酸菌症などの合併症がある患者は除外、⑧コントロールが不十分な心臓血管系、神経系、腎臓、内分泌系、血液系、消化器系や肝臓など他臓器の合併症を有しない例、とした。

2) 研究デザイン

COPD 急性増悪による入院患者を対象とした研究では、研究対象者は、入院継続または退院後にかかわらず、入院第 1 病日から第 28 病日まで、毎晩夕食後に EXACT 質問紙日本語版、CAT 日本語版 (COPD アセスメントテスト) を記録した。入院第 1、7、14、21、28、56、84 病日には、これに加えて、St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) 日本語版 (version2)、Hyland scale 日本語版 (改変版) および Baseline Dyspnea Index (BDI) 日本語版および呼吸困難 12 日本語版を配布し、被験者に、これらの質問紙に回答を記入するように依頼した。質問紙に対する回答の際には、記入もれがないかを確認し、記入もれがある場合は、被験者に追加の回答を依頼した。BDI 日本語版については、質問紙に記載された質問を補足し、インタビュワーが回答を記入してよいこととした。

入院第 14(±2)、28(±2)、56(±2)、84(±2) 病日には、可能な限りスパイロメトリーおよび動脈血ガス分析を実施した。スパイロメトリーは、ATS/ERS のガイドラインに従って、3 回の再現性ある努力呼出の結果を全て記録し、各々最大の FVC と FEV₁ を測定値とした。

安定期 COPD 患者を対象とした研究において、吸入性気管支拡張薬の処方を受けている症例では、検査を行う当日には、長時間作動性気管支拡張薬の朝の吸入を実施せず、吸入薬を持参して来院するように指示した。長時間作動性気管支拡張薬吸入後およそ 1 時間経過してから、スパイロメトリーを測定した。被験者には、上記と同様の質問紙に回答を記入するように依頼した。

倫理面への配慮として、本研究は、ヘルシンキ宣言および臨床研究に関する倫理指針を遵守して実施された。また、平成 25 年 7 月 22 日に国立長寿医療研究センターの倫理・利益相反委員会にて審査を受け承認された (受付番号 638)。

C. 研究結果

1) 安定期 COPD 患者を対象とした研究結果

54 人の安定期 COPD 患者が検討を終了し、その内訳は、男性 49 人、女性 5 人で、平均年齢は 74 歳であった。1 秒率 (FEV₁/FVC) の平均は 55.4% で、1 秒量の平均値は 1.65L で、対予測値の 67% であった。

質問紙の信頼性の指標であるクロンバッハ α 係数 (Cronbach's alpha coefficient) は、EXACT 日本語版総スコア (Total Score) では、0.925 であり、優れた結果であった。ドメイン別に見ると、Breathlessness Domain Score で 0.940、Cough and Sputum Domain Score で 0.796、Chest Symptoms Domain Score で 0.854 であった。同じ対象患者において調査した CAT 日本語版では 0.896、SGRQ 日本語版では、0.934 であった。従って、EXACT 日本語版の信頼性 (内的整合性) は、COPD 患者における health status (健康状態) の評価尺度である CAT より優れ、同じく SGRQ 日本語版とほぼ同様であると考えられた。

次に質問紙のスコアの分布に関する結果を示す。CAT および SGRQ はいずれも COPD を対象とした疾患特異的な質問紙であり、多くの報告においてスコアは正規分布を示すことが証明されている。図 1 に EXACT 日本語版総スコアの頻度分布を示した。Shapiro-Wilk テストでは、 $p=0.093$ であり、正規分布の仮定は棄却されなかった。

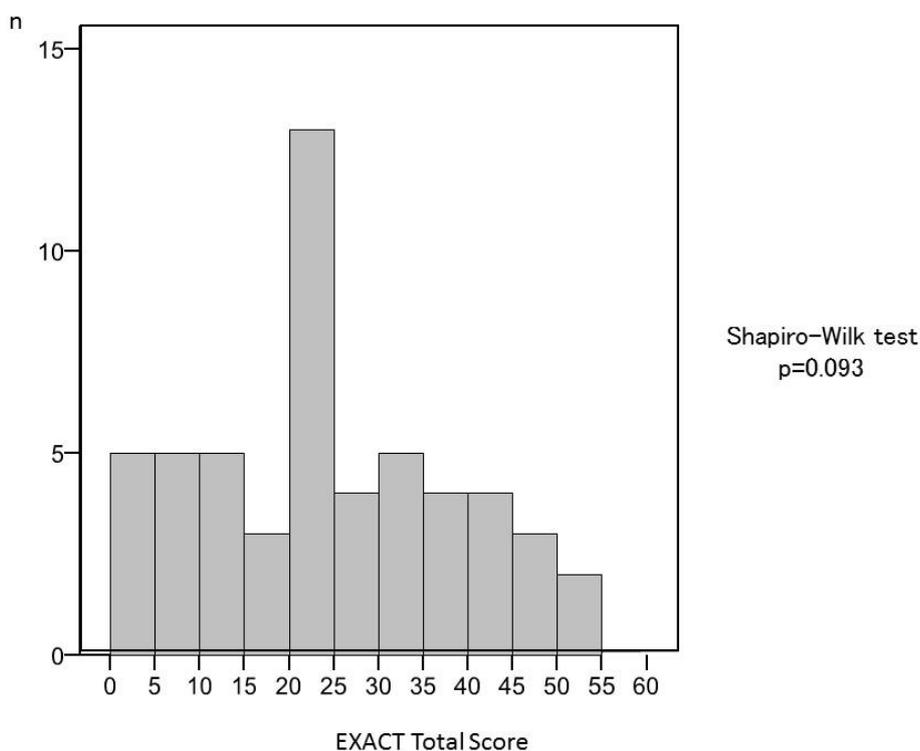


図 1. 安定期 COPD 患者を対象とした EXACT 日本語版総スコアの頻度分布

表 1. EXACT スコアと外的基準である CAT スコアおよび SGRQ スコアとの相関 (Spearman 順位相関係数)

	CAT Score	SGRQ Total Score	SGRQ Symptoms Score	SGRQ Activity Score	SGRQ Impacts Score
EXACT Total Score	0.755	0.698	0.730	0.638	0.643
EXACT Breathlessness Domain Score	0.678	0.682	0.680	0.639	0.608
EXACT Cough and Sputum Domain Score	0.589	0.515	0.658	0.397	0.491
EXACT Chest Symptoms Domain Score	0.587	0.565	0.632	0.490	0.533
CAT Score	—	0.706	0.622	0.700	0.586

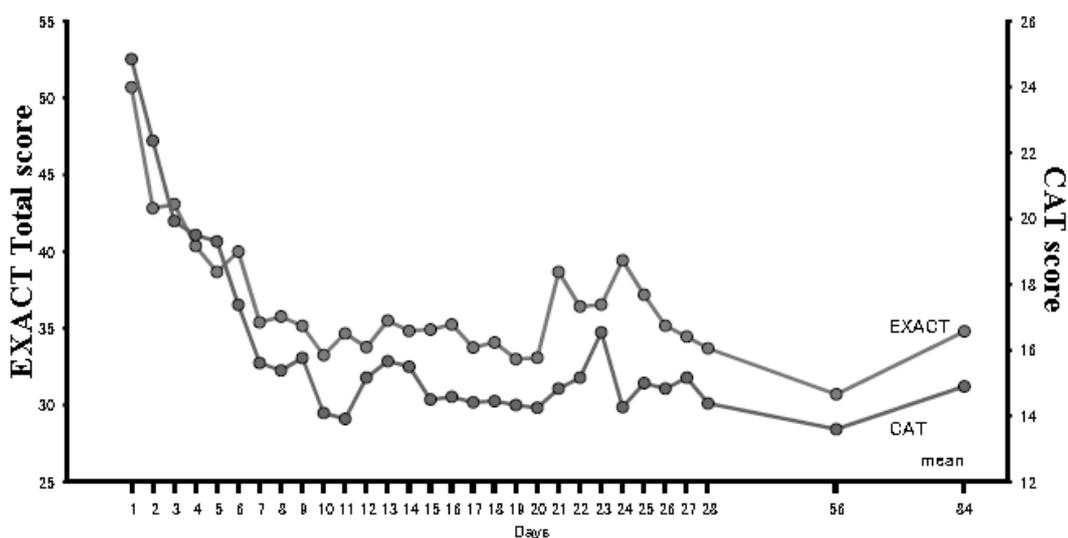
次に、基準関連妥当性として、併存的妥当性(concurrent validity)を検証した。EXACT は、COPD 患者の症状を評価することが目的であるが、COPD 患者の健康状態を評価する尺度として CAT および SGRQ は既に確立されたものであり、The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2014 では、COPD の症状の評価を CAT や SGRQ で行うとする動向も認められる。このため、EXACT, CAT, SGRQ の 3 つの尺度について各々の相関を検討し、Spearman 順位相関係数 (rs) を表 1 に示した。表 1 に示す全ての相関が統計学的に有意であった。特に、EXACT 総スコアと CAT スコアの相関は、相関係数が 0.755 と良好であり、SGRQ 総スコアとの相関も相関係数が 0.698 と優れていた。したがって、EXACT の各スコアは、類似の概念を評価する標準的な尺度、すなわち外的基準と良好な相関を示した。

2) COPD 急性増悪による入院患者を対象とした研究結果

13 人の COPD 急性増悪による入院患者において研究が実施された。男性 10 人、女性 3 人で、平均年齢は 74 歳であった。入院時の 1 秒率 (FEV₁/FVC) の平均は 43.3% で、1 秒量の平均値は 0.92L で、対予測値の 41.2% であった。図 2 に入院後に検討を開始した EXACT 総スコアおよび CAT スコアの経過を示した。若干の変動は認められるもののゆっくりと改善していくのが明らかに示されている。スコアの改善を示す曲線の一部には凹凸が認められるが、症例数が 13 例と少なく、データの脱落や回復期における再増悪等の要因がノイズとなって関与していると推察される。

CAT は健康状態の評価尺度であるが、COPD 急性増悪の経過の評価を目的とした有用性が示され(Mackay AJ et al. Am J Respir Crit Care Med 2012)、わが国でも幅広く日常臨床に使用されている。このため、EXACT の反応性 (responsiveness) または感度 (Sensitivity) の検証の目的のために、EXACT 総スコアと CAT スコアの Effect size (ES) および

図 2. COPD 急性増悪による入院後の EXACT 総スコアおよび CAT スコアの経過



Effect size (ES)				
	Day1-14	Day1-28	Day1-56	Day1-84
Number	12	13	10	10
EXACT Total Score	-1.29	-1.38	-1.32	-0.91
CAT Score	-1.22	-1.15	-1.04	-0.84
Standardized response mean (SRM)				
	Day1-14	Day1-28	Day1-56	Day1-84
Number	12	13	10	10
EXACT Total Score	-1.27	-1.74	-1.51	-0.98
CAT Score	-1.26	-1.33	-1.22	-1.14

表 2. EXACT 総スコアおよび CAT スコアの Effect size および Standardized response Mean の比較

Standardized response mean (SRM)を比較した。前者は平均値の変化をベースライン時の標準偏差で割ることによって算出される数値で、後者は平均値の変化をスコアの変化(差)の標準偏差で割ることによって算出した数値であり、反応性に関する代表的な指標である。

入院初日と入院第 14 病日に記録した EXACT 総スコアは、比較可能であった 12 人における平均±SD は、51.8±13.1 から 34.8±13.0 に改善し、ES は-1.29、SRM は-1.27 であった。これに対して、同じく CAT スコアの ES は-1.22、SRM は-1.26 であった。同様に、入院初日と入院第 28 病日の比較および入院初日と入院第 56 病日の比較、入院初日と入院第 84 病日の比較では、EXACT 総スコアは、CAT スコアとほぼ同等、または CAT スコアより優れた反応性を示すと考えられる結果であった(表 2)。

D. 考察と結論

本研究は、当初は平成 25 年から平成 27 年度までの 3 年間で研究期間として想定して計画したものであり、この平成 26 年度の報告は、3 年計画の 2 年目の報告となる予定であった。しかし、評価委員会により、本研究は 2 年で終了するという決定に至ったため、現段階までに得られた知見を最大限に反映した内容を結果とする。

EXACT 日本語版質問紙の妥当性の検証に関しては、対象となる症例数は少ないといわざるを得ないが、ほぼ実証できたものと考えられる。海外で作成された患者報告アウトカムを異なる言語に翻訳して使用する場合に検証されなければならない点については議論が続けられているが、本研究における方法は米国 FDA のガイダンスにほぼ準拠していると考えられる。

本研究は、主任研究者が、平成 25 年 1 月に国立長寿医療研究センター呼吸器科の医長として着任した直後に、計画立案された。呼吸器科ではこれまで、COPD の患者が体系的に管理されていなかった現実に直面し、結果的に研究に組み入れられた COPD の患者が予想よりもかなり少数であった。本研究の最初の 2 年間で、もっとも重要な進歩は当センターにおける COPD の患者管理の基盤が整理され、さらに今後の臨床研究の発展につながる道筋が開けたことかもしれない。

COPD 急性増悪による入院患者数に関して考察すると、平成 25 年度に国立長寿医療研究センター呼吸器科を退院した患者は、診療科による独自計算では 459 例で、その中で 40 例が COPD 急性増悪を主体とする入院であったと考えられる。しかし、実際には、質問紙に回答を記入することが可能であると主治医が判断したのは 30%未満の症例に限られていた。本研究では、自己記入式質問紙に記入して回答できる重症度の COPD 急性増悪による入院患者を対象としたため、必然的に対象が限定されてしまう結果となり、実地臨床でのデータ収集の困難さが改めて認識された。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Arizono S, Taniguchi H, Sakamoto K, Kondoh Y, Kimura T, Kataoka K, Ogawa T, Watanabe F, Nishiyama O, Nishimura K, Kozu R, Tabira K. Endurance time is the most responsive exercise measurement in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiratory Care* 2014; 59: 1108-15.
- 2) 千田一嘉、馬嶋 俊、楠瀬公章、西川満則、西村浩一：高齢者の院内肺炎（HAP）の特徴と診断・治療 *Geriatric Medicine (老年医学)* 2014; 52: 1317-1321.

2. 学会発表

- 1) Nishimura K, Nakayasu K, Mitsuma S. Breathlessness is not associated with mild to moderate COPD in a working population. 2014 American Thoracic Society International Conference. San Diego, 2014.5.19.
- 2) Nishimura K, Mitsuma S, Nakayasu K. Vitamin D and diagnosis of COPD in a working population. COPD9 Conference. Birmingham, 2014.6.25.
- 3) 馬嶋 俊、楠瀬公章、西川満則、千田一嘉、西村浩一、新畑 豊、佐藤 啓：脊髄サルコイドーシスに合併した肺クリプトコッカス症の1例. 第34回日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会総会. 新潟、2014.11.1.
- 4) 楠瀬公章、馬嶋 俊、西尾朋子、西川満則、千田一嘉、西村浩一：安定期 COPD 患者における EXACT(Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Tool)質問紙の検討. 第24回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会. 奈良、2014.10.25.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし