

長寿医療研究開発費 平成 27 年度 総括研究報告

COPD 患者を対象とした患者中心の医療構築に資するアウトカム評価尺度、
特に患者報告アウトカム (patient-reported outcome) に関する老年病的研究
(27-10)

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 は、長期間の喫煙が最大既知の原因であり、超高齢社会のわが国でも過去における高い喫煙率のため、患者数の増大が危惧されている。患者報告アウトカムとは、面接または自己記入式質問紙や日誌、あるいは web などによって、直接被験者から健康や生活に関して得られる情報であり、従来、アウトカムは医療従事者が使用する指標によって評価されてきたことに対する新しい視点ということが可能である。全ての臨床的指標には、一般に、対象を区別することが可能か? (discriminative property)、変化を把握することが可能か? (反応性または感度) (evaluative property)、将来の結果(予後など)を予測することが可能か? (predictive property) の 3 つの役割が期待される。本研究の目的は、COPD 患者における患者報告アウトカムの predictive property および evaluative property について検証することである。

本研究では、平成 27 年度は、対象症例とデータの集積が行われるべき期間に該当し具体的な研究結果を提示するのは困難な状態であるのが実際である。患者報告アウトカムの predictive property および evaluative property の両者の検討は、経時的なデータを収集したあとで、初めて検討が可能となる。平成 28 年 5 月 27 日の時点において、76 人の対象患者において、基本チェックリストによるフレイルの評価を含むベースラインの調査を実施した。76 人中 55 人がベースラインから 6 か月後に実施した 2 回めの評価を終了、さらに 15 人が 3 回めの評価を終了している。

平成 27 年 8 月 17 日の時点において、それまでに得られた 54 人の対象患者のベースライン調査の結果を集計、解析した。男性が 49 名、女性 5 名で、年齢は 74.7 ± 6.5 歳であった。基本チェックリストの総スコアから、健常群、プレフレイル、フレイルの 3 群に分けると、健常群 26 名、プレフレイル群 18 例、フレイル群 10 名に分類された。この 3 群の間で、各種の患者報告アウトカムと生理的指標である肺機能検査結果との関連を解析すると、フレイルの有無と SGRQ、CAT、SF-36 といった患者報告アウトカムとの関連が示唆され、FEV₁ あ

るいは FEV₁/FVC などの肺機能検査の結果に代表される生理学的指標との関連は乏しい傾向が認められた。

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）

分担研究者

楠瀬 公章 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（医員）

A. 研究目的

COPD は、長期間の喫煙が最大既知の原因であり、超高齢社会のわが国でも過去における高い喫煙率のため、患者数の増大が危惧されている。COPD は加齢にともない種々の危険因子が複雑に作用して徐々に進行する矯め、呼吸器の老年症候群ともいえる。COPD は慢性全身性炎症を背景に筋肉障害をはじめ同時に多数の併存症をきたし、特にサルコペニアからフレイル、さらに機能障害と進行する「負のスパイラル」の過程において医療と同時に介護・ケアが必要である。

COPD の包括的なケアには、高齢者総合的機能評価のデータを医療者と介護者が共有して、有効かつ効率よく多職種連携・協働する必要がある。その際の共通言語としての患者視点立脚型の patient-reported outcomes (PROs、患者報告アウトカム) の開発・普及が急務である。COPD は 2012 年厚生労働省の「健康日本 21」で認知度向上の目標が定められ、患者が報告する臨床アウトカム評価指標にもとづく患者中心の医療・ケア体制を構築し、患者・家族の目線に合わせた解りやすく良質で安心な COPD の医療・ケアを啓発する必要がある。

PROs(患者報告アウトカム)とは、面接または自己記入式質問紙や日誌、あるいは web などによって、直接被験者から健康や生活に関して得られる情報である。従来、アウトカムは医療従事者が使用する指標によって評価されてきたことに対する新しい視点ということが可能である。例えば、高齢の慢性疾患患者では、病気の治療のゴールが、毎日戸外を走り回れることであるという患者は多くはないであろう。そのゴールは患者によって様々であると推察される。したがって、医療供給者サイドで決定した指標によって健康状態を評価するだけでなく、患者サイドが評価するアウトカムの指標の導入が不可欠である。これによって、患者・家族の目線に合わせた解りやすく良質かつ安心な医療サービスの提供につながることを期待される。したがって、本研究は、「標準化に資する老年病の診断、治療技術の開発に関する研究」に該当すると考えられ、老年病の主要病態の一つであるフレイルとの関連を検討することには大きな意義がある。

本研究の目的は、COPD 患者における患者報告アウトカムの predictive property および evaluative property について検証することである。

前者については、ベースラインの PRO の指標が、患者の生命予後や COPD 急性増悪の発症とどのように関係するかを研究する。その一例としては、COPD アセスメントテストのよ

うな簡便な質問紙による回答から、患者の5年生存率を推定することができるかどうか、あるいは、1年以内にCOPD急性増悪で入院する確率を算出することが可能かどうかを検討する。

後者については、PRO尺度の指標についてベースラインから前向きに約半年ごとに調査することによって、その指標の経時的な変化について明らかとすることが目的である。COPD患者ではその診断の基準となる生理学的な指標である1秒量(FEV₁)は経年的に悪化していくことが知られているが、PRO尺度の指標がどのような速度で悪化して行くかについては十分には知られていない。

B. 研究方法

1) 対象症例

安定期COPD患者としては、国立研究開発法人国立長寿医療研究センター呼吸器科の外来に通院中のCOPD患者を対象とする。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、とする。

2) 研究デザイン

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依頼する。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する。被験者には、EXACT(EXacerbations of Chronic Pulmonary Disease Tool)質問紙日本語版、CAT日本語版(COPDアセスメントテスト)、SGRQ(St. George's Respiratory Questionnaire)日本語版(version2)、Hyland scale日本語版(改変版)、呼吸困難12日本語版、基本チェックリストおよびSF-36v2日本語版(スタンダード版)を配布し、これらの質問紙に検査当日に回答を記入するように依頼する。なお、EXACT質問紙に関しては、原著者が米国FDAの勧告にしたがって、Evaluating Respiratory Symptoms in COPD(E-RS)の名称に変更したため、以後はE-RSの略称を使用することとした。

上記の対象患者の評価を、その後6か月ごとに基本チェックリストおよび患者報告アウトカムの評価と呼吸機能検査を繰り返して実施し、安定期COPD患者の経時的に検討を継続する。すなわち、各症例に対して6か月ごとにこれらの指標の経時的な変化を調査し、安定期COPD患者における基本チェックリストおよび患者報告アウトカムのスコアの推移や臨床指標の変化を解析する。

6か月ごとに実施するこれらの指標の評価時点においては、患者生存や入院、またCOPD

急性増悪の有無に関する情報を収集し、ベースラインに得た評価指標がその後のイベントを予測しえるかについて predictive property を解析する。

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 27 年 3 月 26 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 805）。

C. 研究結果

1) 研究の進捗状況

本研究では、平成 27 年度は、対象症例とデータの集積が行われるべき期間に該当し具体的な研究結果を提示するのは困難な状態であるのが実際である。患者報告アウトカムの predictive property および evaluative property の両者の検討は、経時的なデータを収集したあとで、初めて検討が可能となる。平成 28 年 5 月 27 日の時点において、76 人の対象患者において、基本チェックリストによるフレイルの評価を含むベースラインの調査を実施した。76 人中 55 人がベースラインから 6 か月後に実施した 2 回めの評価を終了、さらに 15 人が 3 回めの評価を終了している。

COPD は進行性の疾患で、治療にもかかわらず、経時的に病気が悪化して行くが、COPD 特異的健康状態尺度である SGRQ 総スコアの臨床的に有意な最小の変化量 (minimal clinical important difference, MCID) を 4 と仮定した場合に、SGRQ 総スコアが 4 悪化するためには平均 2.14 年経過すれが必要であると報告されている (Oga T, et al. Respir Med 2007; 101; 146)。ベースライン調査後に引き続き実施している縦断的調査により、安定期 COPD 患者における経時的な臨床指標の変化が得られ、さらに基本チェックリストのスコアやフレイルの評価指標の推移との関連性についてもデータ収集と解析を加える予定であり、研究の着実な継続が求められる。

2) 患者報告アウトカム (patient-reported outcome) および基本チェックリストのベースラインにおける横断的調査に関する研究・

平成 27 年 8 月 17 日の時点において、それまでに得られた 54 人の対象患者のベースライン調査の結果を集計、解析した。男性が 49 名、女性 5 名で、年齢は 74.7 ± 6.5 歳であった。

基本チェックリストの総スコアから、健常群、プレフレイル、フレイルの 3 群に分けると、健常群 26 名、プレフレイル群 18 例、フレイル群 10 名に分類された。この 3 群の間で、各種の患者報告アウトカムと生理的指標である肺機能検査結果との関連を解析すると、フレイルの有無と SGRQ、CAT、SF-36 といった患者報告アウトカムとの関連が示唆され、FEV₁ あるいは FEV₁/FVC などの肺機能検査の結果に代表される生理学的指標との関連は乏しい傾向が認められた。

基本チェックリスト総スコアと患者報告アウトカムおよび生理学的指標との相関関係を検討すると、包括的健康関連 QOL の評価尺度である SF-36 のコンポーネントスコアとの相関は統計学的に有意ではなかったが、グローバルスケール (Hyland scale) とは有意な相関を示した ($R_s = -0.605$)。COPD 特異的健康状態評価尺度である SGRQ の総スコアと BDI で評価

した呼吸困難とは中等度の相関を示した($R_s=0.619$ および $R_s=-0.463$)。肺活量や FEV_1 などの一部の肺機能検査の測定値とは弱い相関関係を示したが、気流制限や過膨張の指標と基本チェックリスト総スコアとの間に有意な相関関係を認めなかった。安定期 COPD 患者における基本チェックリストは一部の疾患特異的なアウトカムと関連することが、生理学的な指標は基本チェックリストとの関連が乏しいことが示唆された。

ベースラインにおける横断的調査によって得られた情報については、本研究報告書の分担研究報告に、さらに詳細に記載した。

2) その他の研究結果について

ア) 気管支喘息患者を対象とした患者中心の医療構築に資するアウトカム評価尺度、特に高齢者喘息における患者報告アウトカム (patient-reported outcome) に関する縦断的研究

COPD としばしば関連付けられる気管支喘息は、COPD とは、異なる疾患ではあるが、同じ慢性の呼吸器疾患であり、同じ気流制限に特徴付けられることから、しばしば COPD と比較して論じられることが多い。したがって、気管支喘息患者を対象として、類似の研究計画を立案し、国立研究開発法人国立長寿医療研究センター倫理・利益相反委員会で審査を受け、平成28年1月29日に承認された(受付番号 886)。研究は開始され、現在情報が集積されつつある。

イ) タブレット端末を使用した EXACT (Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Tool) 日本語版質問紙および COPD アセスメントテストの測定特性 (measuring property) に関する研究

患者報告アウトカムは、現在では紙媒体の質問紙に被験者である患者が回答を記入することがほとんどである。しかし、いくつかの質問紙においては、電子化による、より便利な装置の開発が進められている。COPD における患者報告アウトカムの代表である疾患特異的健康状態評価尺度である CAT および EXACT に関しては、タブレット端末を使用した EXACT 日本語版質問紙および CAT 日本語版質問紙を使用することが可能となったので、各々の紙媒体の同じ質問紙と同様の測定特性 (measuring property) を持つことを実証することを目的として、研究を立案した。国立研究開発法人国立長寿医療研究センター倫理・利益相反委員会で審査を受け、平成28年2月2日に承認された(受付番号 887)。研究は開始され、現在情報が集積されつつある。

D. 考察と結論

患者報告アウトカムとは、patient-reported outcomes (PROs) の用語に対して国際医薬経済・アウトカム研究学会 (ISPOR) 日本部会が提唱している日本語訳である。面接または自己記入式質問紙や日誌、あるいは web などによって、直接被験者(医療サービスにおいては多くは患者)から健康や生活に関して得られる情報を指し、評価の内容よりもその視点に対して使用される用語ではあるが、COPD 患者を対象とした PROs に関する多くの尺度が文献として発表されている。これらは、健康関連 QoL や ADL、疾患特異的な症状(COPD では呼

吸困難)などを評価するために使用されているのが現状であるが、従来アウトカムは医療従事者側が提供する指標によって評価されてきたことに対する新しい視点からの評価ということが可能である。しかし、このような指標には主観的な判断が内在していると危惧されるため、より科学的に評価しようとする研究が求められている。米国FDAは、PROsに関するガイダンスを発表、改訂も追加発表している。

患者報告アウトカムのみならず、全ての臨床的指標には、一般に、対象を区別することが可能か？(discriminative property)、変化を把握することが可能か？(反応性または感度)(evaluative property)、将来の結果(予後など)を予測することが可能か？(predictive property)の3つの役割が期待される。診断という視点からは、discriminative propertyが課題になるが、COPDを対象疾患とした場合には、FEV₁およびFEV₁/FVCに勝る指標はなく、またそれに代替し得る指標(surrogate marker)も知られていない。しかし、predictive propertyおよびevaluative propertyに関する研究が十分に行われているとは言えない。

本研究において、計画されている成果となるべき predictive property および evaluative property に関する結果を得るためには、3年間の全てに及ぶ研究結果を集積する必要があるため、真摯な研究の継続と積み重ねが必要である。

老年病的研究として、COPDの患者報告アウトカムを研究するという計画にしたがって、基本チェックリストを検討対象に加えた。基本チェックリストは、質問紙のひとつであるため、患者報告アウトカムのひとつとして分類されるかもしれない。今回の分担研究による解析では、ベースラインにおける横断的調査の結果、基本チェックリストが既存のCOPDに関する患者報告アウトカムとの関連を有することが示唆された一方で、生理学的指標である呼吸機能やCOPD重症度との関連は乏しいことが推察された。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) Nishimura K, Kusunose M, Majima S, Senda K, Nishikawa M, Nishio T. Comparative responsiveness of Exacerbations of Chronic Pulmonary Disease Tool (EXACT) and COPD Assessment Tests (CAT) during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. 2015 American Thoracic Society International Conference. Denver, 2015. 5.18.
- 2) Nishimura K, Kusunose M, Majima S, Senda K, Nishikawa M, Nakamura S, Nishio T. A comparison of the responsiveness of Exacerbations of Chronic

Pulmonary Disease Tool (EXACT) and COPD Assessment Test (CAT) during the recovery phase of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. COPD9USA, Rosemont, 2015. 6. 5-6.

3) 三間 聡、小笠原美代子、牧田真理子、西村浩一：COPD の診断における血清ビタミンD (25-hydroxyvitamin D) 値の検討. 第 55 回日本呼吸器学会学術講演会. 東京. 2015. 4. 18.

4) 小笠原美代子、牧田真理子、三間 聡、西村浩一：血清ビタミンD 値の測定は気流制限による COPD の診断に補助的な役割を持つか？ 人間ドック受診者を対象とした検討. 第 64 回日本医学検査学会. 福岡. 2015. 5. 16.

5) 中村さや、楠瀬公章、千田一嘉、西川満則、西村浩一、佐藤 啓：TBLB により診断した肺放線菌症の 1 例. 第 108 回 日本呼吸器学会東海地方学会. 岐阜. 2015. 11. 14.

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