

長寿医療研究開発費 平成28年度 総括研究報告

呼吸器科通院中の高齢者における呼吸困難がフレイルに及ぼす影響を
明らかにするための観察研究（28-34）

主任研究者 楠瀬 公章 国立長寿医療研究センター 医師

研究要旨

慢性呼吸器疾患を有する高齢者は多数に上り、その主な症状である呼吸困難は病状経過および予後に悪影響を及ぼすとされる。同様に体重や除脂肪量の減少がもたらす悪影響も知られている。高齢の慢性呼吸器疾患患者における呼吸困難およびエネルギー代謝と老年学的な医学的指標との関連を検討することが高齢者診療の質の向上には重要であるため本研究を実施した。

呼吸困難尺度である numerical rating scale (NRS) スコアは高齢者抑うつ尺度スコアとの間に有意な正の相関を認めた。安静時代謝量はアップアンドゴーテスト (TUG) との間に正の相関を有したが、フレイルの診断基準の一つである歩行速度との間に直線的な相関関係は認められなかった。Asian Working Group for Sarcopenia (AWGS) によるサルコペニア診断基準により分類したサルコペニア群と非サルコペニア群の間には、呼吸機能指標および大腿四頭筋等尺性最大筋力において統計学的に有意な群間差を認めた一方で、NRS、modified Medical Council (mMRC) を含む呼吸困難スコアや高齢者抑うつ尺度スコアにおいては有意な群間差を認めなかった。

慢性呼吸器疾患を有する高齢者に対する診療の質の向上のためには、本研究結果からの考察により呼吸困難や呼吸機能といった基礎疾患に関連する指標と、フレイルといった老年症候群に関連する指標の組み合わせをいかに合理的に活用できるかを検討することが有用である。

主任研究者

楠瀬 公章 国立長寿医療研究センター 医師

分担研究者

該当なし

A. 研究目的

高齢者における慢性呼吸器疾患の有病率は高く、慢性閉塞性肺疾患 chronic obstructive respiratory disease (COPD) においては 60 歳以上で 12.2%、70 歳以上で 17.4%とされ、気管支喘息では 50 歳以上にて 6.9%以上であり現在もなお増加傾向にある。

呼吸困難は、高齢者における生命予後と関連し、抑うつ合併のリスク因子でもあると報告されている。これらの知見は、慢性呼吸器疾患を有する高齢者が、身体的・精神的・社会的脆弱性を有するフレイルに陥りやすい集団であることを示唆している。個々の患者が自覚する呼吸困難の程度は様々であるため、高齢者の身体脆弱性を現すフレイルの進行度にも個人差があると予想されるが、呼吸困難の程度とフレイルとの関係や、患者における経時的なフレイルの進行を規定する医学的指標については十分に明らかにされていない。

また、患者の体重や除脂肪量の減少は生存期間に悪影響を及ぼすとされており、個々の患者のエネルギー代謝の把握が健康管理に果たす役割は大きい。高齢者では安静時代謝量および除脂肪体重も減少しているとされるが、慢性呼吸器疾患においても疾患の重症度と栄養状態および除脂肪体重との関連が知られ、安静時代謝量は呼吸器疾患患者では亢進しているとされる。したがって、慢性呼吸器疾患を有する個々の高齢者に対して、フレイルを予防するための適切な栄養計画を適切に立案するためには、安静時代謝量の計測を通じてエネルギー代謝量を評価し、それがフレイルおよび呼吸困難とどのように関連しているかを明らかにすることが必要である。

本研究の目的は、慢性呼吸器疾患を有する65歳以上の高齢者の呼吸困難の程度、安静時代謝量とフレイルとの関連および因果関係を明らかにすることである。

B. 研究方法

1. 研究デザイン

探索型の横断研究および前向き観察研究

2. 対象症例および選択基準と除外基準

65 歳以上で慢性呼吸器疾患を有し、当センター呼吸器科に通院中の高齢患者。

a. 選択基準

- ①同意取得時において年齢が65歳以上の被験者
- ②研究開始日より1年以上の生存が期待される症例

b. 除外基準

- ①余命 1 年未満と予想される進行癌を有する症例
- ②その他、研究責任者が被験者として不相当と判断した患者

3. 観察および検査項目

- ①被験者基本情報 {年齢、性別、合併症数、身体組成}
- ②呼吸困難の重症度 {numerical rating scale (NRS) スケール、modified Medical Research

Council (mMRC) スケールによる評価}

③フレイルに関する評価 {フレイルの進行に関わる研究班による基準}

④生理機能検査 {呼吸機能、安静時代謝量 resting energy expenditure (REE)}

⑤自己記入式質問票 {(基本チェックリスト、簡易栄養状態評価表 Mini Nutritional Assessment-Short Form (MNA-SF)、高齢者抑うつ尺度 Geriatric Depression Scale 15 (GDS-15)、転倒スコア)}

4. 主要評価項目

2 種類の呼吸困難スケールと、フレイルに関連する臨床指標および呼吸機能との相関関係と因果関係。

5. 副次評価項目

安静時代謝量と、フレイルに関連する臨床指標および呼吸機能との相関関係と因果関係。

6. 倫理面への配慮

本研究の遂行において、ヘルシンキ宣言および人を対象とする医学系研究に関する倫理指針を研究者が理解し、これを遵守することとする。当センターの倫理・利益相反委員会にて承認を受けた研究計画、説明同意文書を用いて被験者からの同意を取得し、研究を行う。

C. 研究結果

1. 研究の進捗

a. 倫理・利益相反委員会の承認

本研究計画は平成 28 年 4 月 18 日の倫理・利益相反委員会で条件付承認となり、対応報告書の提出を行い平成 28 年 4 月 28 日に承認された。

b. 公開データベースへの登録

平成 28 年 7 月 26 日に UMIN 臨床試験登録システム (UMIN-CTR) に登録した (試験 ID UMIN000023330)。

c. 被験者登録

平成 29 年 5 月 12 日の時点にて計 20 名の被験者を登録した。

被験者の属性

登録番号	年齢	性別	基礎疾患
1	85	女性	気管支拡張症

2	94	男性	COPD
3	74	男性	COPD
4	83	男性	COPD
5	81	男性	COPD
6	78	男性	COPD
7	81	男性	COPD
8	83	男性	気管支喘息
9	79	男性	COPD
10	77	男性	COPD
11	91	男性	COPD
12	84	男性	COPD
13	83	女性	気管支拡張症
14	73	男性	COPD
15	81	男性	気管支喘息
16	73	男性	COPD
17	87	男性	COPD
18	75	男性	気管支喘息
19	73	男性	間質性肺炎
20	80	女性	気管支拡張症

d. 結果

20例は男性17名、女性3名からなり、平均年齢は80.8±5.8歳であった。健常1例、プレフレイル10例、フレイル9例に該当した。うちCOPD症例は13例であり、健常1例、プレフレイル6例、フレイル6例に該当した。

d-i. 呼吸困難とフレイルに関する各指標との関連

ピアソンの相関係数を用いると、20例において呼吸困難スケールNRSスコアは、GDSスコア($r=0.475$, $p<0.05$)および SpO_2 値($r=-0.577$, $p<0.05$)との間に有意な相関を認めた。一方でmMRCスコアはどの指標とも有意な関連を認めなかった。COPD13例においても同様に、GDSスコア($r=0.608$, $p<0.05$)および SpO_2 値($r=-0.625$, $p<0.05$)との間に有意な相関を認めた。

d-ii. 安静時代謝量とフレイルに関する各指標との関連

20例において実測した安静時代謝量REEはFFM($r=0.471$, $p<0.05$)、握力($r=0.447$,

$p < 0.05$)、TUG ($r = -0.554$, $p < 0.05$)、大腿四頭筋等尺性最大筋力 ($r = 0.676$, $p < 0.05$) との間に有意な相関を認めた。COPD13 例においては TUG ($r = -0.806$, $p < 0.05$) との相関のほか、転倒スコア ($r = 0.670$, $p < 0.05$) との間に正の相関を認めた。

d-iii. 呼吸機能とフレイルに関する各指標との関連

20 例においては VC(% pred)、IC(L)、FEV1(L) がいずれも歩行速度、過去 1 年の転倒歴、MMSE スコア との間に正の有意な相関を示した。COPD13 例においては VC(% pred)、IC(L)、FEV1(L) がいずれも歩行速度、血清アルブミン値、過去 1 年の転倒歴 との間に有意な正の相関を示した。呼吸困難スケール NRS および mMRC スコア、SpO₂ 値、基本チェックリスト総スコア は呼吸機能指標 との間に有意な相関を認めなかった。握力は COPD13 例においては その呼吸機能指標 ととも有意な相関を認めなかった。

また、AWGS 基準を 20 例に対して適用するとサルコペニア 9 例と非サルコペニア 11 例に分類された。この 2 群間の各臨床指標の差を Unpaired-t test を用いて検定すると、VC(% pred) ($p < 0.05$)、FVC(% pred) ($p < 0.05$)、FEV1(% pred) ($p < 0.05$)、大腿四頭筋等尺性最大筋力 ($p < 0.05$)、フレイル表現型項目数 ($p < 0.05$)、MMSE スコア ($p < 0.05$) にて有意差が認められた。一方で NRS スコア、mMRC スコア、Charlson 合併症指数、GDS スコア は 2 群間の差を認めなかった。COPD13 例をサルコペニア 6 例と非サルコペニア 7 例に分類し 2 群間の Unpaired-t 検定を行うと、同じ指標において有意な差が認められた。

D. 考察と結論

20 例の結果からは、呼吸困難の直接的評価とされる NRS スコアが、高齢者抑うつ尺度 GDS スコア との関連を有した。mMRC は呼吸困難が日常生活に及ぼす影響の間接的評価として数多くの研究にて用いられてきた指標であるが、今回調査したどの指標とも有意な相関関係を示さなかった。その理由に関する仮説はまだ立てることができていない。なお COPD13 例においても同様の結果であった。

実測した安静時代謝量 REE は、大腿四頭筋等尺性最大筋力および TUG との有意な相関関係を認めたが、年齢あるいは除脂肪量との関係は有意でなかった。フレイルを有する高齢者では REE が高値を示す者と低値を示す者のばらつきが大きいとする既報 (Carlos O. Weiss, et al. J Am Geriatr Soc 2012;60:1695-1700) もあり、直線的な相関関係を用いた解析では REE に影響を及ぼす複数の要因を正しく反映できない可能性が示唆された。

全例に実施した呼吸機能検査の指標は、20 例においても COPD13 例においても歩行速度との正の相関関係が有意であり、同じ傾向を示唆した既報は多い。一方で COPD13 例においては、生命予後との関連も報告されている老年学的指標の一つである握力と呼吸機能との関連は乏しく、その結果が示唆する意義も今後の検討を要する。

二重エネルギー X 線吸収測定法 (DXA 法) から推定した四肢骨格筋量および、歩行速度と

握力の測定値を用いて Asian Working Group for Sarcopenia(AWGS)基準によるサルコペニアの診断を行った。全 20 例および COPD13 例において、サルコペニア群と非サルコペニア群の間では呼吸機能指標と大腿四頭筋等尺性最大筋力において統計学的に有意な群間差を認め、mMRC を含む呼吸困難スコアや高齢者抑うつ尺度スコアでは有意差を認めなかった。現時点ではその理由を指摘するに十分な症例数に達しておらず正確な考察は困難であった。

慢性呼吸器疾患を有する高齢者の医学的評価において、呼吸困難や呼吸機能といった基礎疾患に関連する指標と、フレイルあるいはサルコペニアといった老年学的な指標を組み合わせることによる有用性と意義を所見の探索を目的に本観察研究を遂行している。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Kohnoh T, Hashimoto N, Ando A, Sakamoto K, Miyazaki S, Aoyama D, Kusunose M, Kimura M, Omote N, Imaizumi K, Kawabe T, Hasegawa Y. Hypoxia-induced modulation of PTEN activity and EMT phenotypes in lung cancers. *Cancer Cell Int.* 2016;16:33.

2) Kimura M, Hashimoto N, Kusunose M, Aoyama D, Sakamoto K, Miyazaki S, Ando A, Omote N, Imaizumi K, Kawabe T, Hasegawa Y. Exogenous induction of unphosphorylated PTEN reduces TGF β -induced extracellular matrix expressions in lung fibroblasts. *Wound Repair Regen.* 2017;25:86-97.

2. 学会発表

1) Kusunose M, Nakamura S, Senda K, Nishimura K. Frailty Assessed by The Kihon Checklist and Patient-Reported Outcomes in Patients with Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 21st Asian Pacific Society of Respiriology (APSR 2016). Bangkok. 2016. 11. 14.

2) 楠瀬公章、中村さや、千田一嘉、西村浩一：安定期 COPD 患者における基本チェックリストと患者報告アウトカムおよび生理学的指標との関係についての検討。第 58 回日本老年医学会学術集会。金沢。2016. 6. 8.

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