

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

2年間全体について

慢性呼吸器疾患を有する高齢者は多数に上る。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の報告は多い。また、体重や除脂肪量の減少がもたらす悪影響についても知られている。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で、高齢患者の診療の質の向上を図ることを目標に本研究を実施した。当センターに通院中の65歳以上の慢性呼吸器疾患患者を対象に、患者の呼吸困難を numerical rating scale (NRS) スケールおよび modified Medical Research Council (mMRC) スケールにより評価し、安静時代謝量は呼気ガス分析装置を用いて計測した。Fried のフレイル基準 (J-CHS 基準) および基本チェックリストを用いてフレイルの評価を行い、その他に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)、Mini Mental State Examination (MMSE)、転倒スコアなどの自己記入式質問票、呼吸機能、身体組成を調査し、呼吸困難スケールスコアや安静時代謝量との関連を解析した。

被験者 24 名のうち男性は 19 名、平均年齢は 81.1 歳±1.9 歳、J-CHS 基準によるフレイルの分類では頑健 1 例、プレフレイル 12 例、フレイル 11 例に該当した。COPD14 例は頑健 1 例、プレフレイル 7 例、フレイル 6 例であり、気流制限による COPD 重症度は I 期 (軽症) 5 例、II 期 (中等症) 4 例、III 期 (重症) 3 例、IV 期 (最重症) 2 例であった。

全 24 例においても COPD14 例においても NRS および mMRC スケールスコアは J-CHS 基準の該当項目数や基本チェックリスト総スコアとの間に有意な関連を認めなかった。安静時代謝量も J-CHS 基準にける該当項目数や基本チェックリスト総スコア、VC(L)、IC(L)、FVC(L)、FEV1(L) を含む呼吸機能指標および GDS-15 スコアとの間に有意な関連を認めなかった。

呼吸機能とフレイルに関する各指標との関連については、全 24 例においても COPD14 例

においても VC(L)、IC(L)、FVC(L)、FEV₁(L)がいずれも J-CHS 基準の該当項目数、歩行速度との間に有意な相関を認めた。しかし呼吸困難尺度 NRS および mMRC スケールスコア、基本チェックリスト総スコア、安静時代謝量、GDS-15 スコアとの間には有意な相関を認めなかった。高齢の慢性呼吸器疾患患者における呼吸機能は主観的な呼吸困難と比べて、生理的予備能の低下という概念を含むフレイルとの関連が強いことが示唆された。安静時代謝量は年齢、除脂肪量、呼吸機能低下による呼吸筋への負荷など種々の要素に影響を受けるためか、フレイルに関する診断基準項目との明らかな関連を認めなかった。

今回の研究から、慢性呼吸器疾患を有する高齢患者の日常診療において、主観的な呼吸困難の程度を評価するだけでは患者にフレイルが併存しているかどうかを推測することは難しいと考えられた。その理由について、呼吸困難を自覚しない範囲内でのみの日常生活動作にとどめる生活を患者が過ごしてしまっている可能性を類推した。また、客観的な呼吸機能を適切に把握することは、それがフレイルの進行の有無に関連する指標であるとの観点からも有意義であることが示唆された。

平成29年度について

全被験者のデータを解析し、NRS および mMRC スケールにおいては呼吸困難の自覚が無いまたは軽度である患者が約半数を占めた。AWGS 基準を用いると全24例のうち10例がサルコペニアと診断された。全24例においても COPD14例においてもサルコペニア群と非サルコペニア群の間で VC(L, % pred)、FVC(L, % pred)、FEV₁(L, % pred)を含む呼吸機能指標が有意差を認めたが、呼吸困難尺度である NRS および mMRC スコア、基本チェックリスト総スコア、GDS-15 スコアに関しては両群間に有意差を認めなかった。高齢の慢性呼吸器疾患患者におけるサルコペニアの有無も、J-CHS 基準により診断されたフレイルと同様に、主観的な呼吸困難の程度よりも、呼吸機能との関連が強いことが示唆された。

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

研究期間 平成28年4月1日～平成30年3月31日

A. 研究目的

呼吸困難は慢性呼吸器疾患患者における予後予測因子であり、抑うつ状態とも関連するとされ、患者はフレイルに陥りやすい集団であることが示唆される。本観察研究において、高齢の慢性呼吸器疾患患者における呼吸困難とフレイルとの関係を明らかにする。今回の研究結果を足掛かりとして、呼吸困難を有する患者におけるフレイルの進行を防ぐための身体的あるいは社会的手段も含めた適切な介入を円滑に実施できる日常診療を可能とすることが最終目標である。

また、フレイルと栄養状態の関連において、慢性呼吸器疾患患者においても体重や除脂肪量の減少が予後不良因子とされており、患者のエネルギー代謝を客観的に評価することが重要である。安静時代謝量は加齢に伴い減少する一方で、慢性呼吸器疾患患者では逆に亢進していると報告されており、年齢も呼吸困難重症度も異なる個々の呼吸器疾患患者において安静時代謝量はフレイルとのどのような関係であるかを本研究で明らかにすることは、個々の患者においてフレイルの合併あるいは進行を防ぐことを目的とする栄養計画を立案することに有用である。

B. 研究方法

本研究は、当センター呼吸器科に通院中の65歳以上で慢性呼吸器疾患を有する患者を対象に研究参加への同意を得て実施した。研究者は患者の呼吸困難を numerical rating scale (NRS) スケールおよび modified Medical Research Council (mMRC) スケールにより評価し、安静時代謝量については呼気ガス分析装置を用いて計測した。フレイルに関して J-CHS 基準および基本チェックリストを用いた評価を行い、その他に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)、転倒スコアなどの自己記入式質問票、呼吸機能検査、身体組成の測定を実施し、呼吸困難スケールスコアや安静時代謝量との関連を解析した。

(倫理面への配慮)

研究等の対象とする個人の人権擁護の観点より、研究者は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遵守し、被験者の人権保護に最大限努めた。すべての個人情報に対して符号を付した連結可能匿名化を行い、個人情報が第三者から識別されないよう措置を講じた。

研究者は研究の対象となる者の理解と同意を、当センター倫理・利益相反委員会で承認の得られた同意説明文書を用いて文書および口頭による十分な説明を行い、被験者の自由意思による同意を文書で取得したうえで本研究を実施した。

C. 研究結果

2年間全体について

被験者 24 名を登録し、うち男性は 19 名で平均年齢は 81.1 歳±1.9 歳であった。J-CHS 基準によるフレイル状態は頑健 1 例、プレフレイル 12 例、フレイル 11 例に該当した。COPD14 例は J-CHS 基準では頑健 1 例、プレフレイル 7 例、フレイル 6 例に該当し、気流制限による COPD 重症度は I 期（軽症）5 例、II 期（中等症）4 例、III 期（重症）3 例、IV 期（最重症）2 例であった。

呼吸困難とフレイルに関する各指標との関連については、スピアマンの順位相関係数を用いると、24 例において呼吸困難尺度である NRS スケールスコアは SpO₂ 値 (Rs=-0.54, p<0.05) との間に有意な相関を認めたが、J-CHS 基準における該当項目数、および基本チェックリスト総スコアとの間には有意な関連を認めなかった。mMRC スケールスコアはどの指標とも有意な関連を認めなかった。また、COPD14 例において呼吸困難尺度 NRS スコアは高齢者抑うつ尺度 Geriatric Depression Scale 15 (GDS-15) スコア (Rs=0.59, p<0.05) との間に有意な相関を認めたが、J-CHS 基準によるフレイル状態や基本チェックリスト総スコアとの関連を認めなかった。

安静時代謝量とフレイルに関する各指標との関連については、全 24 例における安静時代謝量は、除脂肪量 fat free mass (FFM) (Rs=0.46, p<0.05)、握力 (Rs=0.49, p<0.05)、大腿四頭筋等尺性最大筋力 (Rs=0.53, p<0.05) との間に有意な相関を認め、COPD14 例においては服用薬剤数 (Rs=-0.56, p<0.05) および転倒スコア (Rs=0.70, p<0.05) との間に正の相関を認めた。しかし、全 24 例においても、COPD14 例においても、J-CHS 基準における該当項目数や、基本チェックリスト総スコア、VC (L)、IC (L)、FVC (L)、FEV1 (L) を含む呼吸機能指標および GDS-15 スコアとの間に有意な関連を認めなかった。

呼吸機能とフレイルに関する各指標との関連については、24 例において VC (L)、IC (L)、FVC (L)、FEV1 (L) はいずれも J-CHS 基準の指標該当項目数、歩行速度、握力、Mini Mental State Examination (MMSE) スコア、除脂肪量との間に有意な相関を認めた。しかし基本チェックリスト総スコア、呼吸困難尺度 NRS および mMRC スケールスコア、安静時代謝量、GDS-15 スコアとの有意な相関を認めなかった。

COPD14 例においても VC (L)、IC (L)、FVC (L)、FEV1 (L) はいずれもフレイル該当項目数、歩行速度との有意な関連を認め、過去 1 年間の転倒歴の有無および転倒回数とも相関していた。しかし COPD14 例においてもこれらの呼吸機能指標は基本チェックリスト総スコア、呼吸困難尺度 NRS および mMRC、安静時代謝量 REE、GDS-15 スコアとの間に有意な関連を認めなかった。

平成 29 年度について

計 24 名のデータを解析した。呼吸困難スケールにおいては、安静時の NRS スコアは 11 名が 0：まったく息苦しくないと回答し、mMRC は 13 名が 0 または 1 と回答し、呼吸困難の

自覚が無いまたは軽度である患者が半数程度を占めた。AWGS 基準を用いると 24 例のうち 10 例がサルコペニアと診断されたが、全 24 例においても COPD14 例においてもサルコペニア群と非サルコペニア群の間で VC(L, % pred)、FVC(L, % pred)、FEV₁(L, % pred)を含む呼吸機能で有意差を認めしたが、NRS および mMRC スコア、基本チェックリスト総スコア、GDS-15 スコアでは有意な差を認めなかった。

D. 考察と結論

フレイルの代表的な評価方法のひとつである CHS 基準を用いた調査にて、呼吸機能障害は閉塞性障害は歩行速度低下、身体不活動、握力低下との関連を有し、呼吸機能障害とフレイルの両方に該当する者は生命予後も不良であるとの報告がある (Am J Med 2012;125:79-86)。また、安定期 COPD 患者においては、CHS 基準によるフレイル有病率は 25.6%で、MRC 呼吸困難尺度、および閉塞性障害の程度により分類した COPD 病期が重度であるほどフレイルの有病率が高い (Thorax 2016;71:988-995) と言われている。サルコペニアについても、安定期 COPD 患者において AWGS 基準によるサルコペニア有病率は 24%で、修正 MRC 呼吸困難尺度、および閉塞性障害の程度により分類した COPD 病期がサルコペニア有病率と関連すると報告された (Chron Respir Dis 2017;1:1479972317743759)。本研究では、フレイルあるいはプレフレイルに該当する高齢の慢性呼吸器疾患患者が多数である集団であるにもかかわらず、呼吸困難の程度が軽度の者が多数を占めた。そして、J-CHS 基準の各項目数や基本チェックリスト総スコアとの有意な関連を認めなかった。この理由の推察のひとつに、すでにフレイルあるいはプレフレイルの状態にある慢性呼吸器疾患の患者は、呼吸困難の程度が軽度で済む範囲内の日常活動にとどまっている、あるいは無意識にとどめてしまっている可能性が挙げられる。その場合には、呼吸困難のみの評価には患者のフレイルの状態が反映されていないことになる。一方で、呼吸機能の各指標がフレイルに関連する指標、具体的には歩行速度、握力、除脂肪量との有意な関連を本研究の同じ被検者集団において認めたということは、慢性呼吸器疾患患者における呼吸機能は患者の全身状態としての生理的予備能力低下を反映しうる、との示唆を得たと考えられる。そして、患者がサルコペニアを合併しているかどうかについて呼吸機能との間には有意な関連を認めたものの、呼吸困難スケールとの間の関連は有意でなかったとの結果も、同じ推測による理解が可能と考えられる。安静時代謝量とフレイルとの関連については何らかの普遍的な解釈が可能となる結果を得ることはできなかった。これは、個々の患者における年齢、呼吸機能低下による呼吸筋負荷の増大の程度、日常生活における活動量、経口摂取量など多岐に渡る要素を被験者集団のなかで一般化できなかったことが理由と推察した。

本研究の結果より、慢性呼吸器疾患を有する高齢患者を全人的に診療するには、主観的な呼吸困難の把握だけでは不十分であり、呼吸機能も適切に評価することが、患者がフレイルの状態に陥っていないかどうか、に注目する上で有用であるとの示唆が得られた。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

平成28年度

- 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

平成29年度

- 1) Kusunose M, Oga T, Nakamura S, Hasegawa Y, Nishimura K. Frailty and patient-reported outcomes in subjects with chronic obstructive pulmonary disease: are they independent entities? *BMJ Open Resp Res* 2017; 4: e000196.
- 2) Nakamura S, Kusunose M, Satou A, Senda K, Hasegawa Y, Nishimura K. A case of pulmonary actinomycosis diagnosed by transbronchial lung biopsy. *Respiratory Medicine Case Reports* 2017; 21: 118–120.

2. 学会発表

平成28年度

- 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 Respirology (APSR 2016). Bangkok. 2016.11.14.
- 2) Nishimura K, Kusunose M, Nakamura S, Senda K, Nakayasu K, Mitsuma S. The reference values of the scores obtained from the Evaluating Respiratory Symptoms in COPD (E-RS), Dyspnoea-12 (D-12) and the COPD Assessment Test (CAT) in a working population. COPD10 Conference. Birmingham, 2016.7.1.
- 3) Nakamura S, Kusunose M, Senda K, Nishimura K. Comparison of patient-reported

outcomes (PROs) during acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. ERS International Congress 2016. London, 2016.9.4

- 4) 楠瀬公章, 中村さや, 千田一嘉, 西村浩一: 安定期 COPD 患者におけるフレイルと患者報告アウトカムおよび生理学的指標の関連についての検討. 第 56 回日本呼吸器学会学術講演会. 京都. 2016.4.9.
- 5) 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.
- 6) 中村さや, 楠瀬公章, 千田一嘉, 西村浩一: COPD 増悪からの回復時期における患者報告アウトカム(PROs; patient-reported outcomes)についての検討. 第 56 回日本呼吸器学会学術講演会. 京都. 2016.4.10.
- 7) 中村さや, 楠瀬公章, 千田一嘉, 西川満則, 西村浩一, 佐藤 啓: 急速に増悪し粘表皮癌で死亡した 1 例. 第 109 回日本呼吸器学会東海地方学会. 名古屋. 2016.5.22.
- 8) 岡 圭輔, 武田直也, 平野達也, 柴田寛史, 北川弘祥, 鈴木嘉洋, 吉田憲生, 加藤聡之, 岩田 勝, 松井琢哉, 水野幸太郎, 山田 健, 楠瀬公章: 大量喀血を来した肺放線菌症の 1 例. 第 109 回日本呼吸器学会東海地方学会. 名古屋. 2016.5.22.

平成 29 年度

- 1) Kusunose M, Nakamura S, Senda K, Nishimura K. Medication adherence and patient-reported outcomes in subjects with chronic obstructive pulmonary disease. American Thoracic Society 2017 International Conference. Washington, DC 2017.5.21.
- 2) Nishimura K, Nakamura S, Kusunose M, Tsuji Y, Oga T. Comparison between electronic and paper versions of the Evaluating Respiratory Symptoms in COPD (E-RS) and the COPD Assessment Test (CAT). ERS International Congress 2017. Milan, 2017.9.12.
- 3) 楠瀬公章, 中村さや, 千田一嘉, 西村浩一: 安定期 COPD 患者における服薬アドヒアランスと患者報告アウトカムおよび生理学的指標との関連についての検討. 第 57 回日本呼吸器学会学術講演会. 東京. 2017.4.22.
- 4) 楠瀬公章, 千田一嘉, 松井康素: 当院ロコモフレイル専門外来を受診した高齢の慢性呼吸器疾患患者における呼吸困難および安静時代謝量とフレイルとの関連の検討. 第 59 回日本老年医学会学術集会. 名古屋. 2017.06.16.
- 5) 西村浩一, 三田 亮, 楠瀬公章, 辻 洋介, 小賀 徹: E-RS および CAT 日本語版における 電子版と質問紙との比較検討. 第 27 回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会. 仙台. 2017.11.17.

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