

長寿医療研究開発費 2019年度 総括研究報告

高齢の安定期 COPD 患者における老年症候群に関連する臨床指標と、  
患者の病状経過との関連についての前向き観察研究  
(30 - 24)

主任研究者 楠瀬公章 国立長寿医療研究センター 呼吸器内科 (医師)

研究要旨

慢性閉塞性肺疾患 (COPD: chronic obstructive pulmonary disease) は、呼吸機能指標  $FEV_1$  (L) により診断される全身性の慢性炎症性疾患である。近年、末梢血好酸球数が COPD におけるバイオマーカーとして注目されている。末梢血好酸球数が患者の病状経過に対する予後予測因子であるかどうかについて検討を行った。135 人 (平均年齢  $74.9 \pm 6.7$  歳) の安定期 COPD 患者を登録し、最大 80 か月 (平均 42.1 か月) 観察した。患者の末梢血好酸球数は、初回の COPD 急性増悪 (AECOPD: acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease) とそれによる入院、および死亡までの期間に関し、Cox 比例ハザードモデルに基づく単変量解析において有意な予測能を示さなかった。一方、同じ集団において年齢、 $FEV_1$  (L)、health status の指標である St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) 総スコアおよび COPD アセスメント (CAT) スコアは、COPD 急性増悪による入院、および死亡までの期間への有意な予測因子であった。今回の検討では、末梢血好酸球数が COPD 患者の病状経過に及ぼす影響について明らかな示唆は得られなかった。

COPD 患者における主観的症状である呼吸困難は、患者の Quality of Life (QOL) および生命予後との関連が、呼吸機能と生命予後との関連よりも強いことが報告されている。呼吸困難を患者報告アウトカム (PROs: Patient-Reported Outcomes) の手法により定量化した、Dyspnea-12 (D-12)、Baseline Dyspnea Index (BDI)、SGRQ Activity の 3 つの尺度のスコアが、死亡イベント、COPD 急性増悪の発症およびそれによる入院イベントの予測因子であるかどうか検討した。BDI、SGRQ Activity の 2 つの尺度のスコアは、死亡イベントおよび COPD 急性増悪発症とそれによる入院イベントを統計学的に有意に予測した。D-12 スコアも、COPD 急性増悪発症とそれによる入院イベントに対する有意な予測因子であった。COPD 患者における呼吸困難は、病状経過に関する予後の予測因子のひとつであり、患者の健康寿命にも悪影響を及ぼすことが懸念された。今後、COPD 患者における呼吸困難とフレイルの進行との関係についての研究の準備への示唆を得ることができた。

主任研究者

楠瀬 公章 国立長寿医療研究センター 呼吸器内科 (医師)

分担研究者

西村 浩一 国立長寿医療研究センター 呼吸器内科 (部長)

三田 亮 国立長寿医療研究センター 呼吸器内科 (医師)

A. 研究目的

慢性閉塞性肺疾患 (COPD) は、たばこ煙などの有害物質の長期間の吸入暴露により惹起される肺の炎症性疾患である。2020年には世界での死亡順位が3位になると世界保健機関より予想されており、我が国でも年齢が高くなるほど有病率が上がることが知られている。

COPD は、呼吸機能指標  $FEV_1$  (L) に代表される気流制限により定義される慢性呼吸器疾患であり、 $FEV_1$  (L) は加齢にも伴い経年的に減少する。同時に、COPD は全身性の慢性炎症性

疾患であるため、心疾患、骨粗鬆症、抑うつなど種々の全身疾患を合併する。近年、COPD患者における末梢血好酸球数が、患者の病状経過に影響するバイオマーカーであるかどうか注目されている。安定期 COPD 患者における末梢血好酸球数が予後予測に有意であるかどうかについて検討を行う。

呼吸困難は、COPD 患者にとって最も重要な自覚症状のひとつである。主観的な呼吸困難を、客観的に定量化するには Patient-Reported outcomes (PROs) の手法を用いることが近年のトピックとなっており、呼吸機能などの生理学的指標だけでなく、患者の健康状態の把握については、主観的な症状を含んだ評価も重要である。したがって今回、呼吸困難に関する Dyspnea-12 (D-12)、Baseline Dyspnea Index (BDI)、St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) Activity の 3 つの尺度を用いて、呼吸困難の程度が患者の病状経過の予後を予測するかどうかについて検討する。

健康日本21 (第2次) では「がん及び循環器疾患への対策に加え、死亡原因として急速に増加すると予測される COPD への対策は、国民の健康寿命の延伸を図るうえで重要な課題である」と指摘しており、本研究から得られる結果は、健康寿命の延伸や健康格差の縮小、高齢者が社会生活を営むために必要な機能の維持及び向上に資することが期待できる。「長寿医療研究開発費取扱規程」第 2 条 (b) 加齢に伴う疾患のメカニズムの解明に関する研究、に本研究が該当すると考えられる。

## B. 研究方法

### 1. 安定期 COPD 患者における末梢血好酸球数が病状経過に及ぼす影響に関する研究。

#### ・対象と研究デザイン

国立長寿医療研究センターの呼吸器内科外来に通院中の COPD 患者を対象とする前向き観察研究である。

#### ・調査項目および主要評価項目

吸入性気管支拡張薬の処方を受けている症例では、長時間作動性気管支拡張薬吸入からおおよそ 1 時間後に、スパイロメトリーおよび精密肺機能検査を実施する。動脈血ガス分析および好酸球数を含む血液検査も行う。なお、直近の 2 か月以内にステロイド薬の全身投与を受けた症例は除外した。

自己記入式質問票として、COPD アセスメントテスト (CAT) 日本語版、St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) 日本語版 (version2)、Hyland scale 日本語版 (改変版)、Dyspnea-12 (D-12) 日本語版を被検者に配布し回答を得る。

観察期間中の COPD 急性増悪、それによる入院の有無と頻度についての確認も行う。

ベースラインにおける末梢血好酸球数およびその他の臨床的指標による、COPD 急性増悪とそれによる入院、および死亡までの期間への予測能について、Cox 比例ハザードモデルに基づく単変量解析で検討する。

上記項目について被験者登録時に初回調査を行い、その後 6 か月ごとに同様の調査を繰り返し、前向きに観察する。

### 2. 外来安定期の COPD 患者における呼吸困難と病状経過に関する前向き観察研究

#### ・対象と研究デザイン

COPD と診断され、国立長寿医療研究センターの呼吸器内科外来に通院する安定期の患者を対象とした前向き研究である。対象群を置かない観察研究であり、COPD 患者への治療内容は問わないこととした。

#### ・調査項目

呼吸困難を表す指標である、D-12、Baseline Dyspnea Index (BDI)、SGRQ Activity の 3 つの尺度について、自己記入式質問票を被検者に渡し、記入を依頼する。

その他、身長、体重、Body Mass Index (BMI)、スパイロメトリーおよび精密肺機能検査 (DLco, RV を含む)、動脈血ガス分析も実施する。

上記の項目について、被験者組み入れ時の初回調査に続き 6 か月ごとに調査を繰り返した。病状経過に関し、COPD 急性増悪とそれによる入院、および死亡イベントについて調査した。

#### ・評価項目

主要評価項目は、呼吸困難に関する 3 つの尺度 D-12、BDI、SGRQ Activity が、死亡イベント、COPD 急性増悪発症およびそれによる入院を予測しうるかどうかであり、Cox 比例ハザードモデルによる単変量解析を用いる。

また、D-12、BDI、SGRQ Activity の 3 つの尺度が、COPD 患者のどの臨床指標との関連が強いかについて、ステップワイズ法を用いた多変量重回帰分析により解析する。

#### (倫理面への配慮)

人を対象とする医学系研究に関する倫理指針を理解し、当センター倫理・利益相反委員会より承認が得られた同意説明文書を用いて、口頭および文書による十分な説明を行う。その後、被験者の自由意思による同意を文書で取得する。また、個人情報に関してはその漏えいが発生しないよう、厳重な措置を講ずる。

### C. 研究結果

#### 1. 安定期 COPD 患者における末梢血好酸球数が病状経過に及ぼす影響に関する研究。

135 人 (74.9±6.7 歳) の安定期 COPD 患者を登録し、最大 80 か月 (平均 42.1 か月) の観察を行った。観察期間中に 21 症例が死亡した。COPD 増悪による入院の有無が評価可能であった 132 症例のうち、35 例が入院した。COPD 増悪の有無が評価可能であった 130 症例のうち 74 人に COPD 急性増悪が確認された。末梢血好酸球数について、過去に予後予測能を有する指標とされる年齢、FEV<sub>1</sub>、health status の指標である SGRQ 総スコアおよび CAT スコアと同様に、COPD 急性増悪とそれによる入院、および死亡までの期間に関する予測能を有するかどうか、Cox 比例ハザードモデルによる単変量解析で評価した。FEV<sub>1</sub>、SGRQ 総スコアおよび CAT スコアが死亡および初回の COPD 増悪と COPD 増悪による最初の入院までの期間のいずれに対しても有意な予後予測因子であった。年齢は死亡および COPD 増悪による入院についての予後予測因子であった。その一方、末梢血好酸球数は統計学的に有意な予測因子とはならなかった。

#### 2. 外来安定期の COPD 患者における呼吸困難と病状経過に関する前向き観察研究

122 人の患者 (74.5±6.4 歳) を登録し、うち男性が 113 名であった。D-12、BDI、SGRQ Activity の 3 つの尺度のいずれにおいても、被験者分布は、呼吸困難が軽度なスコアに分布が偏っていた。ステップワイズ法による多変量重回帰分析を用いて、D-12、BDI、SGRQ Activity の 3 つの尺度との関連が強い臨床指標を、年齢、BMI (kg/m<sup>2</sup>)、FEV<sub>1</sub> (% pred)、RV/TLC (%), DL<sub>CO</sub>/V<sub>A</sub> (mL/min/mmHg/L)、SGRQ Total スコアを説明変数として検討した。SGRQ Total スコアは、どの 3 つの尺度に対しても唯一の統計学的に有意な予測因子となり、D-12、BDI、SGRQ Activity それぞれの呼吸困難尺度に対して分散要素の 32.2%、43.6%、84.2% をカバーした。一方で、呼吸機能指標を含む他の説明変数は、いずれの呼吸困難尺度に対しても有意な変数ではなかった。また、Cox 比例ハザードモデルを用いた単変量解析にて、3 つの呼吸困難尺度はいずれも、COPD 急性増悪発症および COPD 急性増悪による入院に対する有意な予測因子であった。そして、BDI、SGRQ Activity の 2 つの指標は、死亡イベントへの統計学的に有意な予測因子であった。

### D. 考察と結論

COPD 患者における末梢血好酸球数は、少なくとも病状経過に対する予測因子としては有意ではなく、好酸球数が患者のどの指標に影響を与えるかについて明らかな示唆は得られなかった。

外来安定期の COPD 患者における呼吸困難と病状経過に関する前向き観察研究においては、呼吸困難が患者の病状経過における有意な予後予測因子であることが示唆されたことより、高齢の COPD 患者における健康寿命への悪影響をもたらす恐れが懸念される。高齢 COPD 患者を対象とする今後の研究計画立案への足掛かりを得たと考えている。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

1)

Tokuda H, Senda K, Oonuma T, Kusunose M, Kojima K, Kozawa O, Iida H, Kojima A. The release of phosphorylated  $\alpha$ -HSP27 from activated platelets of obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) patients. *Respir Investig.* 2020;58:117-127.

2)

Nishimura K, Kusunose M, Sanda R, Tsuji Y, Hasegawa Y, Oga T. Comparison between electronic and paper versions of patient-reported outcome measures in subjects with chronic obstructive pulmonary disease: an observational study with a cross-over administration. *BMJ Open.* 2019;9:e032767.

2. 学会発表

1)

Nishimura K, Kusunose M, Sanda R, Narita A, Oga T, Comparison of predictive properties among patient reported outcomes in subjects with chronic obstructive pulmonary disease: breathlessness, respiratory symptoms and health status. American Thoracic Society 2019 International Conference. Dallas, 2019. 5. 19.

2)

Kusunose M, Sanda R, Narita A, Nishimura K. The relationship between frailty and PatientReported Outcomes in elderly patients with stable asthma. European Respiratory Society International Conference 2019. Madrid. 2019. 9. 30.

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 |