

長寿医療研究開発費 2020年度 総括研究報告（総合報告）

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 医師

研究要旨

COPD (chronic obstructive pulmonary disease: 慢性閉塞性肺疾患) は、呼吸機能指標 FEV₁ (L) により診断される全身性の慢性炎症性疾患である。末梢血好酸球数が COPD におけるバイオマーカーとして吸入ステロイド薬の追加投与の有用性に深くかかわるとするのが近年の COPD 治療のトレンドである。国立研究開発法人国立長寿医療研究センター呼吸器内科通院する安定期 COPD 患者を対象に、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検討を行った。135 人 (平均年齢 74.9±6.7 歳) の安定期 COPD 患者から、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 増悪とそれによる入院、および死亡までの期間に関し、統計学的に有意な予測能を示さなかった。

一方、同じく当センター呼吸器内科に通院するほぼ同じ集団において health status を評価する COPD アセスメントテスト (CAT) 日本語版、呼吸困難を現す Dyspnea-12 (D-12)、息切れや咳嗽および喀痰など気道症状を定量化する evaluating respiratory symptoms (E-RS) の 3 つの尺度のスコアは、COPD 増悪への期間、COPD 増悪による入院までの期間に対する有意な予測因子であった。今後、COPD 患者における呼吸困難をはじめとした自覚症状とフレイルの進行との経時的な関係の研究を企図するにあたり、十分な示唆を得ることができた。

全身性炎症性疾患である COPD には、患者の自覚症状に倦怠感、痛みも多く認められることが海外を中心に報告されてきた。国内の患者における探索を目的に、すでに海外で COPD 患者を対象に倦怠感、痛みのそれぞれに使用報告がある Brief Fatigue Inventory (BFI: 簡易倦怠感尺度) の日本語版、および McGill Pain Questionnaire の短縮版である Short-Form McGill Pain Questionnaire-2 (SF-MPQ-2) 日本語版を用いて内的整合性、基準関連妥当性の調査に着手した。

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

2018年から2020年度

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

2018年から2020年度

三田 亮 国立長寿医療研究センター 呼吸器内科 医師

2018年から2020年度

森 美緒 国立長寿医療研究センター 呼吸器内科 医師

2020年12月7日から2021年3月31日

研究期間 2018年4月1日～2021年3月31日

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。世界保健機関の調査によると、2019年には世界での死亡順位が3位となるに至った。我が国でも年齢が高くなるほど有病率が高ま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、 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する。

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。呼吸機能などの生理学的指標だけでなく、主観的な自覚症状を Patient-Reported outcomes (PROs) の手法により定量化して臨床指標として用いることが、患者の健康状態の把握において重要と考えられるようになってきた。本研究では、health status を現す COPD アセスメントテスト (CAT) 日本語版、呼吸困難を現す Dyspnea-12 (D-12)、息切れや咳嗽および喀痰など気道症状を現す evaluating respiratory symptoms (E-RS) の3つの質問票のスコアを用いて、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を検討する。

全身性炎症疾患である COPD を有する患者が自覚症状として倦怠感に悩まされる症例が多い知見が集まってきた。最新の総説では、COPD患者の17%から95%が倦怠感の有症状者であり、呼吸機能、服用薬剤数、合併症の多寡、筋力、不安や抑うつ、運動耐用能、生活の質 (quality of life) といった多数の臨床指標、そして年齢との関連が示された。しかし日本国内の COPD 症例に関しては、倦怠感の症状との関連の報告はいまだ乏しく、さらに

はフレイルとの関連の既報もない。海外で2016年にCOPD患者の倦怠感の尺度として妥当性が評価されたBrief Fatigue Inventory (BFI:簡易倦怠感尺度)の日本語版を用いて、国立研究開発法人国立長寿医療研究センターに通院する安定期COPD患者を被検者として、BFIの信頼性、妥当性、およびKihon Checklist (KCL:基本チェックリスト)総スコアとの関連を探索する。

また、COPD患者が自覚する痛みについても有症状率や臨床的意義について報告が散見されてきた。これも海外では2020年に、528人のCOPD症例を含む8712人の規模の住民調査から、COPD患者が痛み症状を有しやすく、その痛みの程度が患者の身体活動性と負の関連を有する、と報告された。しかし、痛みに関しても国内COPD患者における既報は乏しい。痛みに関する尺度として、海外で2012年にCOPD患者への妥当性が海外で検討されたMcGill Pain Questionnaireの短縮版である、Short-Form McGill Pain Questionnaire-2 (SF-MPQ-2)日本語版により、信頼性、妥当性、およびKCL総スコアとの関連を検討する。

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、本研究の結果は、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、に本研究は該当する。

B. 研究方法

・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患者を対象とした前向き観察研究である。対象群を置かない観察研究で、COPD患者への治療内容は問わないこととする。

・調査項目

初回調査日に、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。また、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する。

自己記入式質問票として、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)、D-12日本語版、E-RS、BFI日本語版、SF-MPQ-2日本語版、KCLの記入を被検者に依頼し回答を得る。初回調査後、6か月ごとに同様の調査を繰り返し、前向きに観察する。観察期間中のCOPD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。

・評価項目

ベースラインにおける末梢血好酸球数、CATスコア、D-12スコア、E-RSスコアが、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因子となるかどうかのCox 比例ハザードモデルに基づく単変量解析結果を主要評価項目とする。倦怠感、痛みの自覚症状の調査については、COPD 患者における BFI スコア、SF-MPQ-2 総スコアのクロンバック α 係数を求め、呼吸機能の各指標および KCL との相関解析の実施を評価項目とした。

(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、被検者の自由意思による同意を文書で取得する。

C. 研究結果

末梢血好酸球数が安定期 COPD 患者の病状経過に及ぼす影響に関し、135 人 (74.9 ± 6.7 歳) の患者を調査し、最大 80 か月 (平均 42.1 か月) 観察した。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 増悪が確認された。COPD 増悪までの期間、増悪による入院までの期間および死亡までの期間のいずれに対しても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。

安定期 COPD 患者における呼吸困難に着目した病状経過の前向き調査では、123 人の患者を最大 60 か月観察した。観察期間中の死亡は 10 例で、入院イベントの有無を追跡可能だった 120 例のうち 33 例が COPD 増悪で入院した。また、COPD 増悪の有無が調査可能だった 118 例のうち 62 例に COPD 増悪イベントが発生した。COPD 増悪までの期間、および COPD 増悪による入院までの期間は CAT、D-12、E-RS スコアが統計学的に有意な予測因子であった。死亡までの期間については、CAT スコアのみ有意な予測因子であった。

安定期 COPD 患者に対する倦怠感、痛みの調査を 89 名の被検者から着手した。BFI、SF-MPQ-2 総スコアのクロンバック α 係数はそれぞれ 0.975、0.934 と良好な数値を示した。BFI スコアは FVC(L)、FEV₁(L)、%DL_{CO}(%) との間に統計学的に有意な相関を示したが、SF-MPQ-2 総スコアはどの呼吸機能指標とも有意な相関関係を認めなかった。また、KCL 総スコアについては、BFI 日本語版、SF-MPQ-2 日本語版総スコアのいずれとの間にも統計学的に有意な相関関係を認めた。

D. 考察と結論

安定期 COPD 患者 100 名以上が被験者として登録され、観察期間中に 60 例以上の COPD 増悪、10 例以上の死亡イベントがそれぞれ発生した。health status を現す CAT スコアも、呼吸困難を現す D-12 スコアも、息切れのほかには咳嗽や喀痰症状などの気道症状も含む

E-RS スコアも、増悪や増悪による入院までの期間の有意な予測因子であったが、末梢血好酸球数は有意ではなかった。末梢血好酸球数が高値、具体的には 300/ μ l 以上の安定期 COPD 症例には、吸入ステロイド薬の併用で病状経過の改善に期待がもてるとするのが近年の COPD 治療の世界的潮流だが、末梢血好酸球数が高値であることの病状経過の特徴、あるいはそれらの症例に吸入ステロイド薬が投与されることで診療経過が改善しているかどうかを今回の横断調査で浮き彫りにすることはできなかった。今回の研究では、倦怠感、痛み症状の定量化に BFI、SF-MPQ-2 質問票を用いたが、国内の COPD 症例に対するこれらの質問票の使用が妥当かどうかについては、COPD 患者の評価に有用な他の指標との関連の有無を考慮したうえでの考察を加える必要があると判断した。

E. 健康危険情報

該当なし。

F. 研究発表

論文発表

2018 年度

1)

Goda Y, Chen-Yoshikawa TF, Kusunose M, Hamaji M, Motoyama H, Hijiya K, Aoyama A, Date H. Late-onset chest wall abscess due to a biodegradable rib pin infection after lung transplantation. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;66:175-178.

2)

Nishimura K, Nakamura S, Kusunose M, Nakayasu K, Sanda R, Hasegawa Y, Oga T. Comparison of patient-reported outcomes during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *BMJ Open Respir Res* 2018; 5:e000305.

2019 年度

3)

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

2020 年度

4)

Kusunose M, Sanda R, Mori M, Narita A, Nishimura K. Are frailty and patient-reported outcomes independent in subjects with asthma? A cross-sectional observational study. *Clin Respir J*. 2020 doi 10.1111/crj.13287.

学会発表

2018 年度

1)

西村浩一、楠瀬公章、三田亮：COPD 患者を対象とした患者報告アウトカムおよび基本チェックリストの2年間の縦断データに関する研究—completer のみに限定した場合の検討。第28回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会。千葉。2018.11.10.

2)

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とフレイルおよびサルコペニアとの関連の検討。第60回日本老年医学会学術集会。京都。2018.06.14.

3)

Kusunose M, Frailty and patient-reported outcomes in subjects with chronic obstructive pulmonary disease. World Congress on COPD, Asthma and Lung Health. Osaka 2018.11.19.

2019 年度

4)

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.

2020 年度

5)

Kusunose M, Sanda R, Narita A, Nishimura K. Comparison between tools for measuring breathlessness: cross-sectional observation and predictive properties. European Respiratory Society 2020 International web-Conference Vienna 2020.09.07.

6)

楠瀬公章、三田亮、成田亜侑美、西村浩一：安定期気管支喘息患者におけるフレイルと患者報告アウトカムおよび呼吸機能との関連についての検討。第60回日本呼吸器学会学術講演会 web 開催。神戸。2020.09.21.

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