

長寿医療研究開発費 2021年度 総括研究報告

基本チェックリストで定義したフレイルと COPD における死亡および疾患進行に関するアウトカムの研究：長寿医療研究センター呼吸器内科でのコホート研究（21－29）

主任研究者 西村 浩一 国立長寿医療研究センター 呼吸器内科部（部長）

研究要旨

COPD の患者では、フレイルが高率に認められるが、生命予後とフレイルの関係については十分には明らかとされていない。呼吸器内科では、以前からのコホート研究を継続することによって、フレイルと COPD における死亡に関する解析が可能である。今年度は、この解析を進めるための3年間に及ぶ計画の最初の1年であった。コホート研究としてこれまでに得られたデータを解析して、ベースラインで得たデータがどのように生命予後に関連するかを検討した。今回はもっとも初期に収集したデータを解析しており、フレイルに関する情報は得られていない。2013年9月20日からベースラインでの評価を受けた122人を対象とし、最大で74か月まで観察、その観察期間の平均は43.0か月であった。122人の中の18人(14.8%)において死亡が確認された。ベースラインで得られたデータと、死亡までの期間についてCox 比例ハザードモデルに基づく単変量解析を行ってハザード比(hazard ratio、HR)を求めた。年齢および生理学的指標の中ではFVC、FEV₁、FEV₁/FVC、DLco においてHRは統計学的に有意であった。患者報告アウトカムとしては、COPD に特異的な健康状態(health status)の評価尺度として位置づけられている COPD アセスメントテスト(CAT、COPD Assessment Test)およびSGRQ(St. George's Respiratory Questionnaire)(version2)の総スコアと3つの下位尺度、安定期 COPD 患者の呼吸器症状をEvaluating Respiratory Symptoms in COPD (E-RS)の総スコアと3つの下位尺度、呼吸困難をDyspnoea-12 (D-12)とその下位尺度およびBaseline Dyspnea Index (BDI)で評価し、Global quality of life の指標としてHyland scale スコア、従って下位尺度を含めると計14のスコアに関して検討した。BDI スコア、SGRQ 総スコアとActivity スコア、CAT スコアおよびHyland scale スコアの5つのスコアが死亡に有意に関連することが示された。すなわち、健康状態または健康関連 QoL を包括的に表現しているツール、また呼吸困難を評価するツールの一部が、有意に予後予測が可能であると考えられた。健康状態または健康関連 QoL を包括的に表現していると考えられる3つのスコアが陽性であったことを考えると、先行研究でこれらは基本チェックリスト総スコアと良好な相関を有することが示されており、研究課題の結果を推察するために有意義な結果が得られたと考えられる。

主任研究者

西村 浩一 国立長寿医療研究センター 呼吸器内科部（部長）

分担研究者

楠瀬 公章 国立長寿医療研究センター 呼吸器内科部（医長）

三田 亮 国立長寿医療研究センター 呼吸器内科部（医師）

森 美緒 国立長寿医療研究センター 呼吸器内科部（医師）

A. 研究目的

COPD の患者では、フレイルが高率に認められることが知られており、フレイルを伴う COPD 患者では、COPD 急性増悪、それによる入院、退院後の再入院の頻度が高い、健康関連 QoL や運動耐用能が障害されていることが報告されている。しかし、生命予後とフレイルの関係についてはこれまで十分には明らかとされていない。

当センター呼吸器内科では、過去 8 年にわたり、長寿医療研究開発費による研究課題において、その一部では共通したデザインによって、長寿医療研究センター呼吸器内科で診療を受ける COPD 患者を対象とした臨床情報や患者報告アウトカムについての情報が蓄積されてきた。本来の COPD 診療のための生理学的検査、血液検査、画像診断や喫煙状態の確認が、ほぼ 6 か月毎に継続して実施されてきた。同時に、患者報告アウトカムに関する質問紙に回答を得て、これには基本チェックリストも含まれている。我々が実施しているコホート研究では、フレイルの判定に Fried の方法は使用されていないが、これまでの英文誌における発表と同様に、基本チェックリスト総スコアの算出によりフレイルを診断することが可能であり、フレイルと COPD における死亡および疾患進行に関する解析が可能である。

COPD は進行性の予後不良な慢性疾患として理解されてきたが、わが国で実施された最近のコホート研究では、COPD 患者の寿命は日本人の平均寿命に近づいているのではないかと報告されている。このため、COPD 患者の死亡率を求めるためには、長年にわたるコホート研究の継続が必要となる。このように本研究は、COPD 患者を対象としてフレイルと死亡率との関係を検討すること、特にベースラインにおいて基本チェックリスト総スコアから推定したフレイルに関する状態が、COPD 患者の生命予後の予測についてどのような役割を持つかを明らかにすることが、主要な研究の目的である。

今年度(2021 年度)は、3 年間に及ぶ本計画の最初の 1 年であったため、研究課題に直接関連した結果は報告することは困難である。ここでは、呼吸器内科で実施してきたコホート研究でこれまでに得られたデータを集計および解析して、ベースラインで得たデータがどのように生命予後に関連するかを検討した。このコホート研究において、もっとも初期に収集したデータを、ベースラインデータとして解析を行ったが、そこには基本チェックリストは含まれていない。したがって、今年度のコホート試験解析では、ベースラインではフレイルに関する情報は得られていない。しかし、多くの患者報告アウトカムのツール

が使用されており、それらのスコアは、やはり患者報告アウトカムに含まれる基本チェックリスト総スコアと統計学的に有意な相関を有することから、本研究の結果を考察するためにきわめて有意義であると考えられる。

B. 研究方法

1) 対象症例

安定期 COPD 患者として、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外来通院中の COPD 患者を対象とした。その治療内容は問わないこととし、対象選択基準は① 40 歳以上、②十分な喫煙歴 (10 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した。

2) 研究デザイン

① ベースラインでの評価

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した。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、スパイロメトリーおよび精密肺機能検査を測定、動脈血ガス分析および一般的な血液検査を実施した。

被験者には、患者報告アウトカムの尺度として、COPD に特異的な健康状態(health status)の評価尺度として位置づけられている COPD アセスメントテスト(CAT、COPD Assessment Test)および SGRQ(St. George's Respiratory Questionnaire)(version2)の総スコアと 3 つの下位尺度に加えて、安定期 COPD 患者の呼吸器症状を Evaluating Respiratory Symptoms in COPD (E-RS)で、呼吸器および心疾患の患者の呼吸困難を Dyspnoea-12 (D-12)および Baseline Dyspnea Index (BDI)で評価し、Global quality of life の指標として Hyland scale の各々日本語版質問紙を配布し、これらの質問紙に回答を記入するように依頼した。

このコホート研究では、最初の研究参加者が 2013 年 9 月 20 日にベースラインでの評価を受けた。その後にベースラインでの評価を受けた 122 人を今回の解析の対象とし、2019 年 12 月に可能な限りの最終生存状況を調査した。

② 縦断的調査(コホート研究)

ベースラインでの評価を実施した対象患者について、その後 6 か月ごとに同様の各質問紙の記入および呼吸機能検査を繰り返して実施し、安定期 COPD 患者を経時的に観察した。今回の検討では、初回のベースラインでの検査結果と、全ての原因による死亡までの期間

または最終観察時までの期間との関係を Cox 比例ハザードモデルに基づく単変量解析で検討した。

(倫理面への配慮)

このコホート研究は、ヘルシンキ宣言および人を対象とする臨床研究に関する倫理指針を遵守して実施された。また、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(No.1138-3 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病状経過との関連についての前向き観察研究)が得られた同意説明文書を用いて十分な説明を行った。また、被検者の自由意思による同意を文書で取得して実施した。

C. 研究結果

1) 対象患者の背景および経過について

今回は、2013 年 9 月 20 日から 2019 年 8 月 7 日までにベースラインでの評価を受けた 122 人を対象として、解析を行った。対象となった 122 人(男性 113 人)の臨床背景を Table 1 に示した。ベースライン評価時における平均($\pm$ SD)年齢は、74.5($\pm$ 6.4)歳、28 人が Current smoker で、94 人が Former smoker であった。FEV₁は 1.72($\pm$ 0.54)L で、68.8($\pm$ 20.3)%pred であった。GOLD(Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease)による気流制限で定義した COPD のステージでは、GOLD I が 41 人(33.6%)、GOLD II が 60 人(49.2%)、GOLD III が 14 人(11.5%)、GOLD IV が 7 人であった(Table 2)。比較的重症の患者の参加が少なかった。

ベースライン評価時には Table2 に示した患者報告アウトカムが調査された。患者報告アウトカムの多くのツールにおいて、そのスコアは障害が軽度の方向に偏位して分布しており、SGRQ の総スコアと Hyland scale を除き、フロア効果が目立た(BDI では天井効果に該当する) (Table 2)。

Table 1. Patient characteristics in 122 subjects with COPD at baseline.

		mean	SD	max	min
Age	years	74.5	6.4	88.0	58.0
BMI	kg/m ²	22.5	3.1	31.6	14.0
FVC	Liters	3.08	0.76	5.34	1.35
FEV ₁	Liters	1.72	0.54	3.13	0.52
FEV ₁ /FVC	%	55.8	11.1	69.9	22.4
RV/TLC ¹⁾	%	46.0	10.0	85.1	18.1
DLco ²⁾	mL/min/mmHg	12.47	5.54	37.32	1.94
PaO ₂ ³⁾	mmHg	78.7	8.6	101.5	56.6

1) n=121, 2) n=120, 3) one patient receiving oxygen

Table 2. The score distribution in the questionnaires and comparison of scores obtained patient-reported outcome measurement between GOLD 1, 2 and 3+4 groups classified by the severity of airflow limitation.

Patient-reported outcomes	items	possible score	score distribution				GOLD 1 (N=41)		GOLD 2 (N=60)		GOLD 3+4 (N=21)	
	(n)	range	mean	SD	max	min	mean	SD	mean	SD	mean	SD
D-12 Total Score	12	0 - 36	1.6	2.8	15.0	0.0	0.9 ± 2.1		1.3 ± 2.2 [§]		3.9 ± 4.2 ^{¶¶}	
D-12 Physical Score	7	0 - 21	1.4	2.2	10.0	0.0	0.7 ± 1.4		1.2 ± 1.7 [§]		3.4 ± 3.2 ^{¶¶}	
D-12 Affective Score	5	0 - 15	0.2	0.9	5.0	0.0	0.1 ± 0.8		0.2 ± 0.7		0.5 ± 1.5	
BDI Score	3	0 - 12	9.3	2.3	12.0	4.0	10.2 ± 2.0		9.4 ± 2.3 [§]		7.5 ± 2.2 ^{¶¶}	
E-RS Total Score ¹⁾	11	0 - 40	5.5	5.4	24.0	0.0	3.5 ± 3.5		5.1 ± 5.0 ^{§3)}		10.3 ± 6.5 ^{¶¶}	
E-RS Breathlessness	5	0 - 17	2.4	3.3	15.0	0.0	1.0 ± 1.7		2.1 ± 2.8 ^{§5)}		6.1 ± 4.1 ^{¶¶}	
E-RS Cough & Sputum ²⁾	3	0 - 11	2.0	1.7	7.0	0.0	1.7 ± 1.6		2.1 ± 1.8 ⁴⁾		2.1 ± 1.9	
E-RS Chest Symptoms	3	0 - 12	1.0	1.6	6.0	0.0	0.8 ± 1.4		0.8 ± 1.6 ^{§5)}		2.0 ± 2.0 [¶]	
SGRQ Total Score	50	0-100	23.0	15.3	63.1	1.2	16.5 ± 10.4		21.8 ± 14.6 ^{§§}		39.1 ± 14.7 ^{¶¶}	
SGRQ Symptoms	8	0-100	39.2	19.6	81.4	0.0	33.3 ± 17.0		37.1 ± 18.7 ^{§§}		56.4 ± 17.9 ^{¶¶}	
SGRQ Activity	16	0-100	31.0	23.0	87.2	0.0	21.3 ± 19.1		29.4 ± 21.6 ^{§§}		54.7 ± 17.3 ^{¶¶}	
SGRQ Impact	26	0-100	13.6	13.3	55.2	0.0	8.8 ± 8.4		13.0 ± 12.9 [§]		24.8 ± 16.0 ^{¶¶}	
CAT Score	8	0 - 40	9.0	6.7	27.0	0.0	7.1 ± 5.3		7.9 ± 6.1 ^{§§}		15.5 ± 6.9 ^{¶¶}	
Hyland Scale Score	1	0-100	67.6	14.6	27.0	30.0	73.4 ± 12.0		68.1 ± 13.6 [§]		55.0 ± 14.9 ^{¶¶}	

GOLD2 vs. GOLD3+4 (Steel-Dwass test), ^{§§}: p < 0.001, [§]: p < 0.01

GOLD1 vs. GOLD3+4 (Steel-Dwass test), ^{¶¶}: p < 0.001, [¶]: p < 0.05.

Kruskal-Wallis test for three groups yields significant differences (p < 0.001) except for D-12 Affective Score as well as E-RS Cough & Sputum.

1) n=119, 2) n=120, 3) n=57, 4) n=58, 5) n=59,

ベースラインでの評価を受けた 122 人を今回の解析の対象とし、2019 年 12 月に可能な限りの最終観察時の状況および生存について調査した。最大で 74 か月まで観察され、その観察期間の平均は 43.0 か月、SD は 44.5 か月、中央値は 21.6 か月であり、122 人の研究参加者の中の 18 人(14.8%)において死亡が確認された。

2) 予後予測因子に関する解析

ベースラインで得られたこれらの臨床情報および患者報告アウトカムのスコアと、患者死亡までの期間について Cox 比例ハザードモデルに基づく単変量解析を行って算出したハザード比(hazard ratio、HR)およびその 95%CI を Table 3 に示した。HR とは、予測変数が 1 単位増加すると、イベント発生リスクが何倍となるかを表しており、年齢および生理学的指標の中では FVC、FEV₁、FEV₁/FVC、DLco において統計学的に有意であった。患者報告アウトカムでは、BDI スコア、SGRQ 総スコアと Activity スコア、CAT スコアおよび Hyland scale スコアにおいて、HR が有意であった。

イベント予測モデルあるいは予測スコアの C-index は、イベント発症者と非発症者を正しく弁別する特性、すなわち判別力を測る指標であり、異なるモデル間で、すなわちここでは異なるベースラインの指標の比較を行いたい場合にしばしば使用される。C-index の値が 1.0 に近いほど、リスク予測の性能が高いとされている。今回の解析では、FEV₁ の C-index が最良で、0.773 であった。

Table 3. Univariate Cox proportional hazards analyses on the relationship between baseline measurements and mortality.

	Crude Cox Regression of the Raw Predictors			Cox Regression of the Standardized Predictors	
	Hazard ratio (95% CI)	p value	C-index	SD	Hazard ratio (95% CI)
Age (years)	1.099 (1.022–1.183)	0.0113	0.645	6.4	1.824 (1.146–2.904)
BMI (kg/m ²)	0.990 (0.843–1.162)	0.9015	0.562	3.1	0.969 (0.591–1.589)
FVC (Liters)	0.495 (0.251–0.977)	0.0426	0.619	0.76	0.585 (0.348–0.982)
FEV ₁ (Liters)	0.244 (0.096–0.615)	0.0028	0.733	0.54	0.464 (0.280–0.768)
FEV ₁ /FVC (%)	0.955 (0.920–0.992)	0.0171	0.726	11.1	0.602 (0.397–0.913)
RV/TLC (%) ¹⁾	1.015 (0.979–1.054)	0.4158	0.610	10.0	1.166 (0.806–1.686)
DLco (mL/min/mmHg) ²⁾	0.863 (0.782–0.952)	0.0034	0.672	5.54	0.442 (0.256–0.764)
PaO ₂ (mmHg) ³⁾	0.983 (0.931–1.038)	0.5368	0.571	8.6	0.863 (0.542–1.376)
D-12 Total Score	1.011 (0.893–1.145)	0.8587	0.656	2.8	1.032 (0.729–1.462)
D-12 Physical Score	1.070 (0.920–1.245)	0.3805	0.661	2.2	1.158 (0.835–1.606)
D-12 Affective Score	0.435 (0.063–2.995)	0.3975	0.550	0.9	0.472 (0.083–2.690)
BDI Score	0.777 (0.640–0.943)	0.0108	0.690	2.3	0.554 (0.352–0.872)
E-RS Total Score	1.037 (0.972–1.108)	0.2719	0.611	5.4	1.219 (0.856–1.735)
RS-Breathlessness	1.079 (0.974–1.195)	0.1474	0.603	3.3	1.281 (0.916–1.789)
RS-Cough & Sputum	1.028 (0.791–1.336)	0.8367	0.528	1.7	1.048 (0.669–1.642)
RS-Chest Symptoms	1.106 (0.872–1.404)	0.4051	0.583	1.6	1.179 (0.800–1.738)
SGRQ Total Score	1.027 (1.002–1.052)	0.0332	0.683	15.3	1.499 (1.033–2.177)
SGRQ Symptoms	1.024 (1.000–1.048)	0.0528	0.669	19.6	1.579 (0.994–2.507)
SGRQ Activity	1.027 (1.007–1.046)	0.0065	0.706	23.0	1.832 (1.184–2.835)
SGRQ Impact	1.016 (0.988–1.044)	0.2743	0.621	13.3	1.227 (0.850–1.771)
CAT score	1.077 (1.017–1.142)	0.0115	0.699	6.7	1.643 (1.118–2.418)
Hyland scale score	0.951 (0.922–0.980)	0.0013	0.694	14.6	0.477 (0.304–0.750)

1) n=121, 2) n=120, 3) one patient receiving oxygen

実測値を使用した Cox 回帰分析を、単位の異なる変数の比較を行うためには、標準化に努めることが望ましい。ここでは、一般的な標準化の方法として、Z スコア変換を用いて、1SD あたりの HR を Table 3 に示した。ここには 1SD 増加した場合の HR を記載しており、例えば FEV₁ が 1SD の 0.54 L 増加した場合には HR が 0.464 でリスクが減少していることを示している。これは、FEV₁ が 1SD の 0.54 L 減少した場合に HR がその逆数、2.155 倍に増えることを意味している。

Figure1 に、HR が $p < 0.05$ となる指標に限って、その指標を比較するために、1SD 増加(+)または減少(-)した場合にリスクがどれだけ増加するかを、SD 変動あたりの HR、すなわち死亡リスクの変動が大きい順に記載した。これは死亡に対する影響の大きさを標準化して図示したものと呼べる。COX 回帰分析の HR の p 値は HR が 1 と仮定、すなわち値が変わっても死亡率は変わらない、死亡と関連がないということを仮定したものであり、p 値がより小さい場合には、HR が 1 ではないということがより強くいえることを意味している。これに対して、C-index はその因子を用いた予測モデルの死亡確率に対する予測

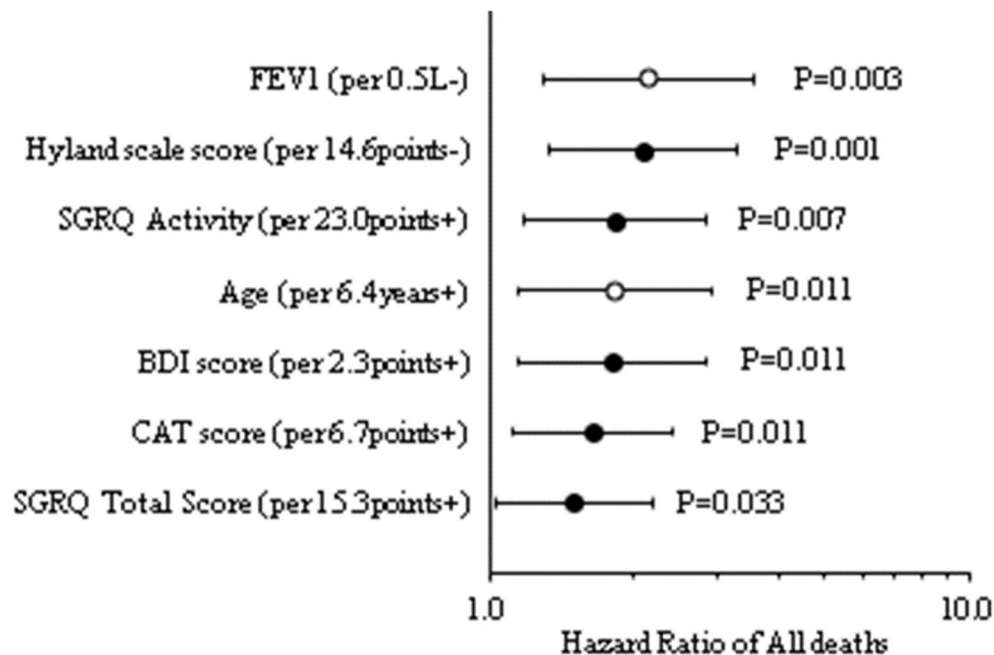


Figure 1. Comparison of mortality predictors

の当てはまり方を数値化したもので、FEV₁ が 0.733、Hyland scale スコアが 0.694 であり、FEV₁ の予測がより優れていると理解される。

また、イベントの数が 20 以下の場合、Cox 比例ハザードモデルに基づく多変量解析の結果が不安定となることが知られており、今回は死亡例が 18 例と 20 例を下回るため、多変量解析は実施していない。

D. 考察と結論

今回の研究の目的は、最も優れた予後予測因子を求めることが目的ではなく、患者報告アウトカムが予後予測能力を有するかを明らかにすることであった。患者報告アウトカムの 6 種類の尺度について、下位尺度を含めると 14 のスコアに関して検討したが、健康状態 (health status) を評価する SGRQ 総スコアおよび CAT スコア、呼吸困難を評価する BDI スコア、健康状態の中の 3 つのコンポーネントのひとつである活動を評価する SGRQ Activity スコア、さらに健康関連 QoL をきわめて包括的に評価すると考えられる global score と呼ばれる Hyland scale スコアが、統計学的有意であった。

これらの死亡に有意に関連すると結論された 5 つのスコアと、有意な関連を見つけないことができなかった他の 9 つのスコアを対比して、各々の尺度がどのような概念的な枠組みで構成されるように作成されているかを考察する必要がある。

SGRQ 総スコアおよび CAT スコア、Hyland scale スコアは、健康状態または健康関連 QoL を包括的に表現していると考えられる。これらが、有意な予後予測因子とされたことは、これらのスコアには重要な情報が凝縮されて含まれているためではないかと考察される。

SGRQ Activity スコアは、ADL に近い概念を表現し、呼吸困難の評価として代用することが可能であるという報告もある。この解析では、呼吸困難を評価する指標である BDI スコアで陽性の結果であったことをあわせて考えると、呼吸困難を評価するツールは、有意に予後予測が可能であると考えられる一方、呼吸困難を評価する D-12 総スコアおよび 2 つのその下位尺度、また E-RS の下位尺度である RS-Breathlessness のスコアは陰性であった。COPD に特異的な健康状態または健康関連 QoL の構成要素を研究した報告では、そのスコアの 30~40% において呼吸困難が関与するとすると指摘されている。健康状態または健康関連 QoL を包括的に表現していると考えられる 3 つのスコアが陽性であったことを考えると、呼吸困難が有意な予後予測因子であるとすることを反映している可能性がある。しかし、患者報告アウトカムのツールを比較する場合に、その土台となった構成概念的構築のみならず、測定特性(measuring property)によってもその結果が左右されるため、単純に要約することは避けねばならない。

COPD は、歴史的に喫煙習慣の拡大とともに出現した 20 世紀の病気である。20 世紀において COPD は、気流制限の指標である FEV_1 が唯一すべてを代表する指標であると考えられていた。 FEV_1 によって COPD が診断され、もっとも優れた治療の指標は FEV_1 であり、 FEV_1 が不良な COPD は早期に死亡するため重症の COPD とみなされていた。すなわち、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 つの重要な役割を FEV_1 が担っていたわけである。

2002 年になって、主任研究者らは、呼吸困難が FEV_1 に勝る優れた死亡予測因子であることを世界で初めて報告した。その研究では、きわめてシンプルな 5 段階のスケールで呼吸困難が評価されていた。2003 年に発表した主任研究者らが行った続報で、運動耐用能および SGRQ がより優れた predictive property であることを発表した。COPD 患者を対象とした予後予測因子の中では、死亡予測因子についてこれまでもっとも議論、研究されてきた。患者の死亡までの期間、すなわち生存期間は、しばしば疾患の重症度の決定にも大きな影響を与える指標であり、歴史的にも多くの指標がその役割を担うのではないかと報告されている。現在では、BODE index に代表される多次元的な指標(composite marker)や日常生活活動量の方がさらにそれを勝ると報告されるようになった。

今回の解析で検討したもっとも優れた予後予測能を示す患者報告アウトカムは、Hyland scale スコアであった。 FEV_1 と Hyland scale スコアの C-index を見ると、前者の方が大きい値であった。補正を行わない実測値の HR では、後者の方がより統計学的に有意であった。すなわち、両者の予後予測能はきわめて近いと考えられる。過去の文献を見ても、その母集団によっては、予後予測の優劣には微妙な違いが報告されており、今回の解析が、 FEV_1 と比較した場合患者報告アウトカムの予後予測能を低く位置づけるものではないと考察される。また、いくつかの患者報告アウトカムにおいて生命予後との関係を検討したが、健康状態または健康関連 QoL を包括的指標および呼吸困難に関連するスコアが陽性で

あった一方では、他の患者報告アウトカムの指標は陰性であった。これは、患者報告アウトカムであれば、予後を予測するという短絡的な考えを否定するものであり、患者報告アウトカムの各々のツールの構成概念を十分に考えなければならないであろう。

今回の解析は、課題の表題に関する3年間に及ぶ計画の最初の1年であった。このため、呼吸器内科で実施してきたコホート研究でこれまでに得られたデータを集計および解析して、ベースラインで得たデータがどのように生命予後に関連するかを検討した。もっとも初期に収集したデータを、ベースラインデータとして解析を行っており、基本チェックリストは含まれておらず、フレイルに関する情報は得られていない。しかし、いくつかの患者報告アウトカムのツールが使用されており、それらのスコアは、やはり患者報告アウトカムに含まれる基本チェックリスト総スコアと統計学的に有意な相関を有することから、本研究の結果を考察するためにきわめて有意義であると考えられる。

2015年2月以後のコホート研究において基本チェックリストが使用されているので、本研究課題の次のステップとして、それ以後の最初のデータをベースラインデータとして、コホート研究を再構築して解析する計画である。また、最終観察時点も後方ヘシフトするため、死亡症例も20例を上回り、Cox 比例ハザードモデルに基づく多変量解析が可能となるであろう。

E. 健康危険情報

「なし」

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nishimura K, Nakayasu K, Mori M, Sanda R, Shibayama A, Kusunose M. Are Fatigue and Pain Overlooked in Subjects with Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease? *Diagnostics* 2021; 11:2029.
- 2) Nishimura K, Oga T, Nakayasu K, Taniguchi H, Ogawa T, Watanabe F, Arizono S, Kusunose M, Sanda R, Shibayama A, Okamoto S, Yorke J. Comparison between tools for measuring breathlessness: Cross-sectional validation of the Japanese version of the Dyspnoea-12. *Clin Respir J* 2021; 15:1201–1209
- 3) Zaizen Y, Tabata K, Yamano Y, Takei R, Kataoka K, Shiraki A, Nishimura K, Furuyama K, Bychkov A, Hoshino T, Johkoh T, Kondoh Y, Fukuoka J. Cicatricial organizing pneumonia associated with fibrosing interstitial pneumonia—A clinicopathological study. *Histopathology* 2022; 80: 279-290

2. 学会発表

- 1) Nishimura K, Kusunose M, Sanda R, Mori M, Shibayama A. Is blood eosinophil count a biomarker for chronic obstructive pulmonary disease in a real-world

clinical setting? Predictive property and longitudinal stability in Japanese patients. European Respiratory Society Virtual Congress 2021 2021.9.6.

- 2) Sato S, Oga T, Muro S, Tanimura K, Tanabe N, Nishimura K, Hirai T. Changes in mortality of patients with COPD from the 1990s to the 2000s; pooled analysis of two prospective observational cohort studies. American Thoracic Society 2021 International Conference. Virtual Conference, 2021.5.14-19
- 3) 西村浩一、羽白高、小賀徹、長江優介、三嶋卓也、渡邊文子、小川智也、木村智樹: S3-NIV 質問票の日本語訳と言語学的検証について. 第 31 回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会, 高松. 2021.11.13.
- 4) 佐藤晋、小賀徹、室繁郎、谷村和哉、田辺直也、西村浩一、平井豊博: COPD 患者の予後改善は得られたか?—2 つの COPD コホート研究の再解析— 第 61 回日本呼吸器学会学術講演会 web 開催(ハイブリッド開催). 東京. 2021.4.23-25

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