

長寿医療研究開発費 2022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の COPD 診療における予後予測能についての研究：フレイルが COPD 患者の生命予後や急性増悪の発症に関連するか（22-7）

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

欧米からの少数の先駆的な研究では、フレイルを伴う COPD 患者とフレイルのない COPD 患者との間に死亡率が異なるかについて報告されているが、結論は得られておらず、わが国ではこれについての報告は見られていない。呼吸器内科では、これまで実施してきたコホート研究を発展させ、ベースラインで得たフレイルに関する情報がどのように生命予後に関連するかを検討した。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。今回の研究では、各対象者において、初めて基本チェックリストへの回答が得られた時点をベースラインの評価と定義した。

これまで実施されていたコホート研究では、2015年2月24日以後の6か月毎評価において、基本チェックリストが使用されていたので、今回の最初の研究参加者は、2015年2月24日にベースラインでの評価を受けたことになる。その後にベースラインでの評価を受けた141人を今回の解析の対象とした。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。今年度には、ベースラインでの検査結果の中で、①基本チェックリスト総スコア、②基本チェックリスト総スコアにより0から3を健常 (robust)、4から7をプレフレイル(prefrail)、8から25をフレイル(frail)とした分類について、③年齢、④COPD の予後予測能の指標としてよく知られている FEV₁(1秒量)および⑤health status(健康状態)の指標である SGRQ(St. George's Respiratory Questionnaire)総スコアに関して解析を行った。

ベースラインにおいて基本チェックリスト総スコアによるフレイルに関するスクリーニングの結果は、健常群 67 人(47.5%)、プレフレイル群 36 人(25.5%)、フレイル群 38 人(27.0%)に分類された。2023年1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95か月まで観察され、その観察期間の平均は54.5か月、141人の研究参加者の中の29人(20.5%)において死亡が確認された。本解析の主目的であるフレイルおよび基本チェックリスト総スコアに関しては、Cox 比例ハザードモデルに基づく単変量解析でのハザード比(HR)は、統計学的に有意であった。また、ベースラインでの他の3つ

の指標、すなわち、年齢、FEV₁およびSGRQ総スコアについてのHRは、全て統計学的に有意であった。異なるベースラインの指標の比較を行いたい場合には、C-indexの値がしばしば使用され、1.0に近いほどリスク予測の性能が高いとされている。ベースラインでの5つの指標に関するC-indexは、0.63から0.68と極めて類似した結果を示していた。

フレイル、プレフレイルおよび健常の3つ群に分けた Kaplan-Meier法による生存期間の比較では、Log-rank検定およびCox回帰モデルによれば、フレイル群と健常群との間には、各々 $p=0.004$ と $p=0.005$ の有意差が認められた。プレフレイル群との比較はいずれも有意差は認められなかった。

我々が以前に報告したように、フレイルに関する情報はSGRQ総スコアと比較的強い相関を有していることから、多変量解析等を使用して再検討を加える必要がある。今回は第1報として、ベースラインで得られた5つの情報に限定のみ解析を加えたが、ベースラインにおける生理学的指標、血液検査の結果、患者報告アウトカム、栄養状態の指標などを含め100以上の臨床情報が収集されているので、詳細な解析を加えて行く必要がある。

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)

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、COPD患者を対象としたフレイルと生命予後との関係については、我々が知る限り、これまでほとんど報告されていなかった。

全ての臨床的指標は、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つ視点から検証されなければならない。この3つ全ての視点が優れた万能な指標はきわめてまれであり、フレイルに関しても各々の視点からの検証が不可欠である。

2013年から当センター呼吸器内科では、COPD患者を対象としたコホート研究を続けてきた。コホート研究が開始された初回の検討時に得た患者報告アウトカムの予後予測能に関しては既に報告した。2015年からは、このコホート研究に、基本チェックリストが組み入れられた。基本チェックリストの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るため、その時点をベースラインとしてコホート研究で得られた情報を整理す

ば、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となる。すなわち、基本チェックリストで定義したフレイルの COPD 診療における予後予測能についての研究が可能である。予後予測能として、生命予後および COPD 急性増悪、COPD 急性増悪に起因する入院に関して、フレイルのリスク予測能を、イベント発症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により検討した。なお、この研究報告書では、COPD 急性増悪、COPD 急性増悪に起因する入院についてのフレイルのリスク予測能は、分担研究報告書に記載する。

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①40 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びまん性汎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、患者の呼吸困難を Dyspnoea-12 (D-12) 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、包括的 quality of life の指標として SF-36v2 日本語版 (スタンダード版) および基本チェックリストを配布し、これらの質問紙に回答を記入するように依頼した。

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、2023 年 3 月までコホート研究を継続した。

今回の研究では、各対象者において、初めて基本チェックリストへの回答が得られた時点に基づいてベースラインの評価と定義した。それによると、2015年2月24日以後の6か月毎評価において、基本チェックリストが使用されていたので、今回の最初の研究参加者は、2015年2月24日にベースラインでの評価を受けたことになる。その後ベースラインでの評価を受けた141人を今回の解析の対象とし、2023年1月に可能な限りの最終生存状況を調査した。

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。今年度には、ベースラインでの検査結果の中で、①基本チェックリスト総スコア、②基本チェックリスト総スコアにより0から3を健常 (robust)、4から7をプレフレイル(prefrail)、8から25をフレイル(frail)とした分類について、③年齢、④COPDの予後予測能の指標としてよく知られているFEV₁(1秒量)、および⑤health status(健康状態)の指標であるSGRQ総スコアに関して解析を行った。

(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、2015年2月24日から2022年2月9日までにベースラインでの評価を受けた141人を対象として、解析を行った。対象となった141人(男性130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(±SD)年齢は、75.2(±6.7)歳、31人がCurrent smokerで、110人がFormer smokerであった。FEV₁は1.74(±0.53)Lで、69.8(±20.0)%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43人(30.5%)、GOLD IIが74人(52.5%)、GOLD IIIが19人(13.5%)、GOLD IVが5人(3.5%)であった。比較的重症の患者の参加が少なかった。基本チェックリスト総スコアによるフレイルに関するスクリーニングの結果は、ベースラインにおいて、健常群67人(47.5%)、プレフレイル群36人(25.5%)、フレイル群38人(27.0%)に分類された。

ベースラインでの評価を受けた141人を今回の解析の対象とし、2023年1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95か月まで観察され、その観察期間の平均は54.5か月、SDは27.4か月、中央値は54か月であり、141人の研究参加者の中の29人(20.5%)において死亡が確認された。

Table 1. Patient characteristics in 141 subjects with COPD at baseline.

		mean	SD	max	min
Age	years	75.2	6.7	89.0	51.0
BMI	kg/m ²	22.8	3.3	35.7	14.8
FVC	Liters	3.10	0.73	5.34	1.61
FEV ₁	Liters	1.74	0.53	3.08	0.44
FEV ₁ /FVC	%	56.0	10.7	69.4	24.7
RV/TLC	%	44.9	11.2	99.6	18.1
DLco ¹⁾	mL/min/mmHg	11.97	5.01	35.10	1.72
PaO ₂ ²⁾	mmHg	79.2	9.0	101.8	56.6

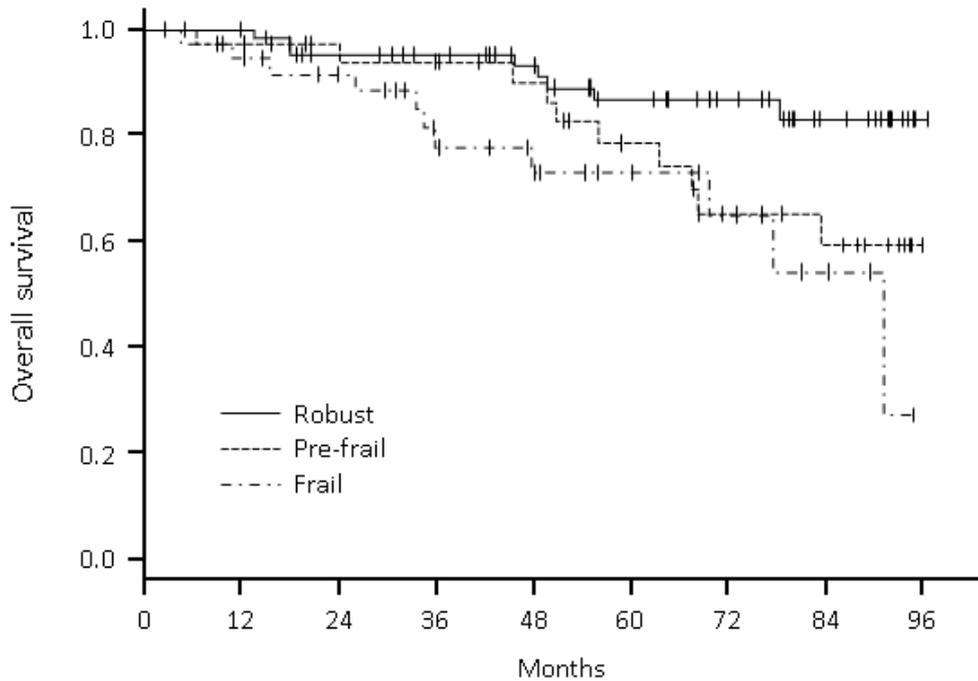
1) n=140, 2) one patient receiving oxygen

ベースラインで得られたこれらの臨床情報と、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 2 に示した。

本解析の主目的であるフレイルに関しては、Cox 比例ハザードモデルに基づく単変量解析でのハザード比 (HR) は、統計学的に有意であった。ここで、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、今回解析したベースラインで得られた 5 つの指標、すなわちフレイル、基本チェックリスト総スコア、年齢、FEV₁ および SGRQ 総スコアについての HR は、全て統計学的に有意であった。異なる指標間での HR の比較は、指標の単位が異なるため、容易ではない。このため、標準偏差で補正した HR を併せて Table 2 に示した。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。

Table 2. 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)	1.144 (1.067–1.227)	<0.001	0.679	6.7	2.465 (1.542–3.943)
FEV ₁ (Liters)	0.393 (0.194–0.796)	0.010	0.644	0.5	0.606 (0.414–0.885)
SGRQ Total Score	1.028 (1.010–1.048)	0.003	0.651	16.4	1.583 (1.168–2.144)
Kihon Checklist Total Score	1.121 (1.049–1.197)	0.001	0.655	4.8	1.723 (1.258–2.360)
Frail, Prefrail or Robust	1.899 (1.221–2.953)	0.004	0.636	0.8	1.715 (1.183–2.486)



Number at risk

—	67	64	57	53	46	37	29	16	1
- - -	36	35	29	27	24	18	12	10	0
- · - · -	38	34	29	21	16	11	8	4	0

Figure 1. Kaplan–Meier survival curves based on three strata (Frail, Prefrail and Robust) defined by Kihon Checklist Total Score.

今回解析したベースラインでの5つの指標に関するC-indexは、0.63から0.68と極めて類似した結果を示していた。

さらに、フレイル、プレフレイルおよび健常の3つ群に分けた生存期間を Kaplan-Meier 法で分析し、Figure1に示した。Log-rank 検定およびCox 回帰モデルによれば、フレイル群と健常群との間には、各々 $p=0.004$ と $p=0.005$ の有意差が認められた。また、プレフレイル群との比較はいずれも有意差は認められなかった。

D. 考察と結論

本研究の目的は、生命予後が不良とされる COPD の患者の中で、フレイルがその予後予測因子のひとつであることを証明することが、その最も重要な課題であった。今年度は3年計画の最初の年度であったが、これまでのコホート研究をまとめることによって、その課題の第1歩を実証することが可能であった。

研究の1年目としては、データセットの整理完成のあと、フレイルに関する情報、および歴史的に COPD の予後予測能の代表的指標として知られている年齢、 FEV_1 (1秒量)およびSGRQ 総スコアにおいてのみ解析を行った。後3者の指標はいわば陽性コントロールとして

解析を行ったものである。異なる指標の予後予測能を比較することは容易ではないが、Cox 比例ハザードモデルに基づく単変量解析では、C-index を比較するのがもっとも妥当と考えられる。フレイル、基本チェックリスト総スコアの C-index は、COPD の予後予測能に関する代表的指標とほぼ同様であったものの、それを大きく超えるものではなかった。これに関しては、例えば、我々が以前に報告したように、フレイルに関する情報は SGRQ 総スコアと比較的強い相関を有していることから、多変量解析等を使用して再検討を加える必要がある。また、今回は第 1 報として、ベースラインで得られた 5 つの情報に限ってのみ解析を加えたが、ベースラインにおける生理学的指標、血液検査の結果、患者報告アウトカム、栄養状態の指標などを含め 100 以上の臨床情報が収集されているので、解析を加えて行く必要がある。

COPD では、フレイルを伴う頻度が高いことはよく知られている。フレイルを伴う COPD 患者とフレイルを伴わない COPD 患者との間で、生命予後を比較した研究は、2011 年にイタリアのグループが初めて報告した。彼らの研究では、フレイルは Frailty Staging System (FSS) によって Clinical Frailty として評価し、12 年間での死亡率を COPD 患者についてフレイルの有無で比較し、有意な差が認められたと結論している。これに続いて、2019 年には米国 the National Heart, Lung, and Blood Institute が実施した多施設大規模臨床試験である National Emphysema Treatment Trial (NETT) のデータの後解析の結果が発表された。フレイルを伴うこの試験の参加者は、プレフレイルまたはフレイルを伴わない参加者と比較すると、補正した HR は 1.4 で p 値は 0.07 であった。2020 年以後同様の課題についての研究が、欧米からいくつか報告されるようになったが、われわれが知る限りではわが国での知見は報告されていない。欧米からのいくつかの報告を概観すると、フレイルを伴う COPD 患者ではフレイルを伴わない COPD 患者より生命予後が不良であると結論するものが優勢であると考えられるが、ここに考察するように、ベースラインで得られた指標の多くが有意な相関を示しているため、どの要因が最も強く生命予後に影響するかについて統計学的に必要なかつ十分なアプローチを行う必要がある。

また、COPD を対象として、予後予測能を論じる場合、当然生命予後に関する予測能がもっとも重要と考えられ、COPD の重症度などとの関連において研究される機会が多いが、COPD 急性増悪に代表されるようなリスクの予測に関しても臨床的に重要な課題に位置づけられている。今回の検討では、COPD 急性増悪のリスク予測能およびそれに起因する入院のリスク予測能についても検討を行った。これは、この研究に関する今年度の分担研究として報告する。

E. 健康危険情報

「なし」

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sato S, Oga T, Muro S, Tanimura K, Tanabe N, Nishimura K, Hirai T. Changes in mortality among patients with chronic obstructive pulmonary disease from the 1990s to the 2000s: a pooled analysis of two prospective cohort studies. *BMJ Open* 2023;13: e065896.
- 2) Kataoka K, Nishiyama O, Ogura T, Mori Y, Kozu R, Arizono S, Tsuda T, Tomioka H, Tomii K, Sakamoto K, Ishimoto H, Kagajo M, Ito H, Ichikado K, Sasano H, Eda S, Arita M, Goto Y, Hataji O, Fuke S, Shintani R, Hasegawa H, Ando M, Ogawa T, Shiraishi M, Watanabe F, Nishimura K, Sasaki T, Miyazaki S, Saka H, Kondoh Y, FITNESS study Collaborators. Long-term effect of pulmonary rehabilitation in idiopathic pulmonary fibrosis: a randomized controlled trial. 2023; 0:1–8. doi:10.1136/thorax-2022-219792

2. 学会発表

- 1) Nishimura K, Sanda R, Mori M, Shibayama A, Kusunose M. Are fatigue and pain overlooked in subjects with stable chronic obstructive pulmonary disease? 2022 ATS International Conference, San Francisco, 2022.5.16.
- 2) Nishimura K, Sanda R, Mori M, Shibayama A, Kusunose M. Comparison of predictive properties between tools of patient-reported outcomes: exacerbation and admission due to exacerbation in subjects with chronic obstructive pulmonary disease. European Respiratory Society International Congress 2022, Barcelona. 2022.9.13.
- 3) Kusunose M, Mori M, Sanda R, Nishimura K. Evaluating the outcomes affected by switching from multiple-inhaler triple therapy to single-inhaler triple therapy in patients with stable COPD. The 26th Congress of the Asian Pacific Society of Respirology (APSR 2022). Seoul. 2022.11.19
- 4) 西村浩一、楠瀬公章、三田 亮、森 美緒：COPD の診療において倦怠感は見逃されている症状か？第 62 回日本呼吸器学会学術講演会。京都。2022. 4. 23.
- 5) 西村浩一、楠瀬公章、三田 亮、森 美緒：Multiple-inhaler Triple Therapy から Single-inhaler Triple Therapy への変更：アウトカムは？第 62 回日本呼吸器学会学術講演会。京都。2022. 4. 24.
- 6) 西村浩一、三田 亮、森 美緒、柴山亜侑美、楠瀬公章：COPD の診療において痛みは見逃されている症状であるか？第 32 回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会。幕張。2022. 11. 11.
- 7) 西村浩一、三田 亮、森 美緒、柴山亜侑美、楠瀬公章：COPD における患者報告アウトカムの予後予測能に関する比較検討。第 32 回日本呼吸ケア・リハビリテーション

学会学術集会. 2022.11.11.

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