

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

楠瀬 公章 国立長寿医療研究センター 呼吸器内科部（医長）

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、その結論は得られておらず、本邦ではこれまでに報告されていなかった。国立長寿医療研究センター呼吸器内科では、2013 年から実施してきたコホート研究を進展させ、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。

我々のコホート研究では、ベースライン時に取得した、① 種々の患者報告アウトカム、② 基本チェックリストで定義したフレイル、③ 栄養関連指標、について、生命予後、COPD 急性増悪および急性増悪による入院イベント、の予測因子であるかについて検証を行った。まず、6 種類の患者報告アウトカムの尺度について検討した。健康状態 (health status) を評価する St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) 総スコアおよび COPD アセスメントテスト (CAT) スコア、呼吸困難を評価する Baseline Dyspnea Index (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 である Hyland scale スコアが、統計学的に有意な生命予後の予測因子であった。さらに、COPD 急性増悪および急性増悪による入院イベントへの予測因子としては、BDI、SGRQ 総スコアおよび Activity スコア、CAT スコアおよび Hyland scale のスコアが統計学的に有意であった。

次に、2015 年からは調査項目に基本チェックリストを組み入れ、COPD 症例を基本チェックリスト総スコアによりフレイル、プレフレイル、頑健の 3 群に分類した解析を加えた。フレイル群は、頑健群と比較して、統計学的に有意に生存期間、COPD 急性増悪および急性増悪による入院イベントの危険度が高く、フレイルはそれらの予後予測因子であるとの位置づけが可能であると証明した。研究期間の最後に、ベースラインの栄養関連指標が mortality predictor であるか検討した。5 つの指標と閾値によって栄養不良群と栄養良好群に分け、GOLD 分類による COPD の気流制限の重症度および CAT スコアを説明変数として、多変量 Cox 回帰分析を行った。そのうち、Prognostic Nutritional Index (PNI) が 45 以上の栄養良好群では、45 未満の栄養不良群と比較すると Hazard ratio が統計学的

に有利であり、PNI の指標は **mortality predictor** としての位置が可能であることを証明した。

#### 主任研究者

楠瀬 公章 国立長寿医療研究センター 呼吸器内科部 (医長)

#### 分担研究者

福谷 衣里子 国立長寿医療研究センター 呼吸器内科部 (医師)

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)

西村 浩一 国立長寿医療研究センター 客員研究員

研究期間 2022年4月1日～2025年3月31日

### 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 や運動耐容能が障害されていることが報告されている。しかし、本邦では、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報告されていなかった。国立長寿医療研究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 2013 年から開始、2023 年 3 月までデータ収集が行われた。今回、このコホート研究によって得られたデータが、COPD に関する予後が予測できるかという視点から総括する。

COPD 患者の生命予後予測において、20 世紀には、COPD の気流制限の重症度の指標である 1 秒量(FEV<sub>1</sub>)および年齢が、最もインパクトが大きいとされていた。その後 2002 年に西村らは、FEV<sub>1</sub> よりも、シンプルな 5 段階評価で検証した呼吸困難の方が優れた予後予測因子であることを世界で初めて発表した(Chest 2002; 121: 1434)。

本研究では、当センターでのコホート研究のベースライン時に取得した、① 種々の患者報告アウトカム(patient-reported outcomes)、② 基本チェックリストで定義したフレイル、③ 栄養関連指標が、**mortality predictor** および **exacerbation and admission predictor** となり得るかについて検証を行った。生命予後のほか、COPD の病状経過に極めて大きい悪影響をもたらすとされる COPD 急性増悪、そして急性増悪による入院に関しても検証を行った。

### 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 FEV<sub>1</sub>/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、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。栄養関連の指標としては、body mass index (BMI)、percent of ideal body weight (%IBW)、Geriatric Nutritional Risk Index (GNRI)、Prognostic Nutritional Index (PNI)、Controlling Nutritional Status (CONUT) score の 5 つの指標に関して、文献で報告されている閾値により、栄養良好群と栄養不良群に分類した。

### 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。

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を用いて検討した。

#### (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

#### ・生命予後に関する検討

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(男性130人)を対象として解析し、その臨床背景を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。FEV<sub>1</sub>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。基本チェックリスト総スコアによるフレイルの判定により、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。

可能な限り最終観察時の状況および生存について調査を行い、最大で95か月まで観察され、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。

Table1. Patient characteristics in 141 subjects with COPD at baseline.

		mean	SD
Age	years	75.2	6.7
BMI	kg/m <sup>2</sup>	22.8	3.3
FVC	Liters	3.10	0.73
FEV <sub>1</sub>	Liters	1.74	0.54
FEV <sub>1</sub> /FVC	%	56.0	10.7
RV/TLC	%	45.0	11.2
DLco <sup>1)</sup>	mL/min/mmHg	11.99	5.04
PaO <sub>2</sub> <sup>2)</sup>	mmHg	79.2	9.0

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および多変量解析で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、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つ

た。多変量解析においても、健常 COPD 患者よりもフレイルを有する COPD 患者であること、そして FEV<sub>1</sub> (1 秒量)は、統計学的に有意なハザード比を示した。

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。今回解析したベースラインに示した指標に関する C-index は、0.63 から 0.66 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ではいずれも有意差は認められなかった。

Table 2. Univariate and Multivariate Cox Proportional Hazards Analyses on the Relationship Between Baseline Measurements and Mortality

Univariate Cox Proportional Hazards Analyses	Hazard Ratio (95% CI)	p value	C-index
FEV <sub>1</sub> (Liters)	0.393 (0.194-0.796)	0.010	0.644
Kihon Checklist Total Score (0 to 25)	1.121 (1.049-1.197)	0.001	0.655
Stratification			
GOLD stage defined by airflow limitation (Ref. GOLD I)			0.637
GOLD II	2.658 (0.887-7.961)	0.081	
GOLD III + GOLD IV	4.222 (1.298-13.733)	0.017	
Frail (Ref. Robust)			0.636
Pre-frail	2.380 (0.939-6.035)	0.068	
Frail	3.674 (1.468-9.196)	0.005	
Multivariate Cox Proportional Hazards Analyses			
FEV <sub>1</sub> (Liters)	0.470 (0.225-0.980)	0.044	
Frail (Ref. Robust)			
Pre-frail	1.974 (0.760-5.127)	0.163	
Frail	2.967 (1.157-7.609)	0.024	

#### ・ COPD 急性増悪に関する検討

詳しくは、フレイルと COPD 急性増悪の発症との関連、をテーマとした添付の分担報告で報告する。当院のコホートにおけるベースライン時のデータと、初めての COPD 急性増悪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用いた解析を行った。基本チェックリスト総スコアによるフレイル分類の HR は統計学的に有意であった。ま

た、基本チェックリスト総スコアを含む他の指標 (Age、FEV<sub>1</sub>、SGRQ Total Score、frail status) に関する HR も統計学的に有意であった。これらの 5 つの指標について、どれがもっとも COPD 急性増悪の発症までの期間をもっとも予測できるか、の評価に用いた C-index は、0.550 から 0.673 の値を示し、どれも類似した結果であった。

また、これらの COPD 症例をフレイル、プレフレイルおよび健常の 3 つの群に分けて、COPD 急性増悪の発症をイベントとした Kaplan-Meier 法 で分析したところ、プレフレイルと健常群の比較およびフレイルとプレフレイルの群間には統計学的な有意差は認められなかったものの、フレイル群と健常群の比較では、Log-rank 検定および Cox 回帰で、各々  $p=0.002$  と  $p=0.003$  で有意な群間差が認められた。

#### ・ COPD 急性増悪による入院イベントに関する検討

詳しくは、フレイルと COPD 急性増悪による入院イベントとの関連、をテーマとした添付の分担報告で報告する。本コホートにおけるベースライン時のデータと、COPD 急性増悪による最初の入院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用いた解析を行った。基本チェックリスト総スコアによるフレイル分類の HR は統計学的に有意であった。他の 4 つの指標 (Age、FEV<sub>1</sub>、SGRQ Total Score、frail status) に関する HR も統計学的に有意であった。これら 5 つの指標の C-index 値を用いた解析も行い、0.661 から 0.769 を示し、かなり類似した結果であった。

COPD 急性増悪による入院イベントの発生に関して、フレイル、プレフレイルおよび健常の 3 つ群に分けて、Kaplan-Meier 法 で分析した。フレイル群と健常群の比較では、Log-rank 検定および Cox 回帰で、各々  $p<0.001$  と  $p=0.001$  で有意な差が認められた。また、プレフレイルと健常群の比較では、 $p=0.013$  と  $p=0.019$  で有意差があったが、フレイルとプレフレイルの群間には有意な差は認められなかった。

#### ・ 栄養関連指標について

本コホートにおけるベースライン時データを用いて 5 つの栄養関連指標を検討した。各々の指標について、過去に報告されている閾値に従って、141 名の COPD 患者を、栄養不良群と栄養良好群に分類した。BMI では 18.5 kg/m<sup>2</sup> 未満の 12 人が、%IBW では 90% 未満の 22 人が、GNRI では 98 以下の 21 人が、PNI では 45 未満の 11 人が、CONUT スコアでは 2 以上の 36 人が栄養に問題ありと分類された。5 つの基準で分類した栄養不良群と栄養良好群について、患者死亡までの期間を 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)を算出したところ、PNI および CONUT スコアによって分類した栄養不良群は、栄養良好群と比較して統計学的に有意であった。GOLD による気流制限による病期や CAT スコアも、統計学的に有意な mortality predictor であったため、これらを covariance して、multivariate Cox proportional hazards analyses を実施したところ、PNI による分類での栄養不良群と、栄養良好群の間

には患者死亡までの期間に関する有意な結果が証明された。全死亡をイベントとした PNI45 以上群と 45 未満群の群間比較検定(Log-rank test)も統計学的に有意であった ( $p<0.001$ )。

#### 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であった。基本チェックリスト総スコアによって、フレイル、プレフレイル、頑健の 3 群に分類した本研究コホートからは、フレイル群では、頑健群と比較して統計学的に有意な mortality predictor および exacerbation and admission predictor であることが証明された。すなわち、フレイルを伴う COPD 患者が、頑健に分類される COPD 患者と比べて、生命予後が不良である、また、COPD 急性増悪を合併しやすい、COPD 急性増悪に起因する入院になりやすいという仮説が証明された。フレイルに関する 3 群が mortality predictor であるかの研究結果は、*International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2023; 18: 2955 に、また exacerbation and admission predictor であるかの研究結果は、*International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2024; 19: 1131 に発表した。

本コホートによって実施した、各種の患者報告アウトカムの予後予測能に関する検討では、これまでの文献での報告と比較すると、多くの尺度についてポジティブな結果が得られた。すなわち、健康状態を評価する 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、統計学的有意な mortality predictor であった。また、exacerbation and admission predictor としては、BDI、SGRQ 総スコアおよび Activity スコア、CAT スコアおよび Hyland Scale(global quality of life scale) のスコアが統計学的に有意であった。患者報告アウトカムの予後予測能に関する研究の結果は、*Diagnostics (Basel)*. 2023; 13(13): 2269 において発表した。

続いて、COPD 患者における栄養状態に関連する指標が、本研究コホートにおいて、予後予測因子となっているかどうかを検討した。body mass index (BMI)、percent of ideal body weight (%IBW)、Geriatric Nutritional Risk Index (GNRI)、Prognostic Nutritional Index (PNI)、Controlling Nutritional Status (CONUT) score の 5 つの指標のうち、PNI 指標のみ、患者死亡までの期間に有意な結果が得られた。実地臨床において証明されたの公表と、この結果を足掛かりとした介入調査の意義を検討する必要性が示唆された。

#### E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

2022年度

なし

2023年度

1)

Nishimura K, Kusunose M, Sanda R, Mori M, Shibayama A, Nakayasu K. Comparison of Predictive Properties between Tools of Patient-Reported Outcomes: Risk Prediction for Three Future Events in Subjects with COPD. *Diagnostics (Basel)*. 2023; 13(13): 2269.

2)

Nishimura K, Kusunose M, Mori M, Shibayama A, Nakayasu K. The Conceptual Independence of Health Status, Respiratory Symptoms and Dyspnea in Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Real Clinical Practice. *Diagnostics (Basel)*. 2023; 13(15): 2492.

3)

Nishimura K, Kusunose M, Shibayama A, Nakayasu K. Is Frailty a Mortality Predictor in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease? *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2023; 18: 2955-2960.

4)

Nishimura K, Kusunose M, Shibayama A, Nakayasu K. Comparison of Disease Severity Classifications of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: GOLD vs. STAR in Clinical Practice. *Diagnostics (Basel)*. 2024; 14: 646

5)

三浦みちえ, 早川恭江, 楠瀬公章

画像上の緩徐な悪化を認めた *Mycobacterium shinjukuense* 肺感染症の1例  
日本臨床微生物学会雑誌 2024; 34: 35-41.

2024年度

1)

Nishimura K, Kusunose M, Sanda R, Shibayama A, Nakayasu K. Frailty and Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Is There Any Association? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2024;19:1131-1139.

2. 学会発表

2022年度

1)

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.

2)

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.

3)

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.

4)

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.

5)

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.

2023年度

1)

楠瀬公章、森美緒、福谷衣里子、三田亮、千田一嘉：関節リウマチ患者にARDS合併粟粒結核を発症し抗結核薬とステロイド投与を経て救命された1例 第252回日本内科学会東海地方会 岐阜 2024.02.18.

2024年度

1)

木村智樹、楠瀬公章、小賀徹、田嶋匠之助、小川智也、渡邊文子、西村浩一：S<sup>3</sup>-NIV質問票の日本語版・電子版の開発と実行可能性調査(feasibility study)について。第34回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会、名古屋。2024.11.15

## 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