

長寿医療研究開発費 2025年度 総括研究報告

高齢の慢性呼吸器疾患患者における
脆弱性と病状経過との関連についての観察研究
(25-23)

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

主任研究者は、近年重要性を増している、慢性呼吸器疾患とフレイルとの関連およびその機序の解明について身体組成に着目し、国立長寿医療研究センター呼吸器内科の外来診療にて、2025年4月から3年計画の観察研究に着手した。診察時における疾患重症度及び管理状態、健康状態、呼吸機能、フレイル状態の把握とともに身体組成も診療に用い、それらの情報から呼吸器疾患患者におけるフレイルとの関連を解析する。横断的および経時的な縦断観察から、呼吸器疾患患者が脆弱となる臨床指標を抽出し、フレイルの合併予防のための介入対象への示唆が得られることも期待される。本年は3年計画の初年度報告であり、ベースライン時の横断解析の実施が2年目に可能な症例数の進捗を確認した。

分担研究では、本研究では、国立長寿医療研究センター呼吸器内科に通院し、臨床的に安定した持続型気管支喘息患者36例を対象として、健康関連QOL (health-related quality of life, HRQOL) の5年間の縦断的变化を、疾患特異的尺度と包括的尺度の両面から検討した前向き観察研究の結果が得られた。気管支喘息の疾患特異的なコントロール指標やQOLでは経時的に有意な変化を認めなかったものの、SF-36で定量化した包括的QOLはそのサブドメインおよびサマリースコアにおいて緩徐な低下傾向が示唆された。気管支喘息の病状経過の把握に加えて、包括的QOL評価を加えることが、喘息診療の質の向上には有意義であると考えられた。

主任研究者

楠瀬 公章 国立長寿医療研究センター 呼吸器内科医長

分担研究者

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 2025年4月1日～2026年3月31日

A. 研究目的

慢性呼吸器疾患患者におけるフレイル有症率を明らかにし、さらに経時的にその病状経過を縦断的に調査することが本研究の主たる目的である。欧州呼吸器学会は2023年に各種の慢性呼吸器疾患患者におけるフレイルの調査報告が不足している、と呼吸器疾患患者とフレイルについての世界初と称する声明にて指摘した。当センター呼吸器内科部門からの、COPD患者、および気管支喘息患者におけるフレイル有症率の2報が引用されたが、フレイルが患者の病状経過に及ぼす影響や、間質性肺疾患および気管支拡張症に関するフレイル有症率に関しては知見の集積が不十分な現状が、本研究立案の背景である。本研究で得られる結果には十分な価値がある。

当センター呼吸器内科外来では、高齢患者の日常診療で必然的に得られる疾患特異的健康状態、疾患のコントロール状態や重症度を把握し、同時に身体組成や老年医学的指標も評価した診療が遂行されている。

本研究における3年間において、ベースライン時の指標から横断的な解析を行い、相関分析、重回帰分析、を用いて慢性呼吸器疾患と老年医学的指標の関連を明らかにする。引続きの6か月ごとの経時的な診療データも後日に解析し、呼吸器疾患の病状進行に関連する老年医学的指標、あるいは、フレイルやサルコペニアの進行に関連する呼吸器疾患の指標、など、高齢の呼吸器疾患患者の悪化に関連する因子を、ロジスティック解析および重回帰分析を用いて抽出する。解析に必要な症例数は、相関解析に関し89例、多変量解析に関し60例、とする。

当センター倫理・利益相反委員会委員長の審査を経た「呼吸器疾患を有する高齢患者における身体の脆弱性が、その後の病状経過にもたらす影響についての観察研究（承認番号1779 令和6年2月2日）」に沿って実施する。オプトアウトによる情報公開を行い、研究への診療データ利用拒否の機会を確保する。

総じて、本研究において慢性呼吸器疾患のフレイル有症率、およびその後の病状経過の結果が本邦より公表されることの価値は大きい。さらに、呼吸器疾患を有する高齢者の健康状態を左右する因子が何であり、何を介入対象とすればよいかの示唆を得ることも今回の調査の目的としている。

B. 研究方法

2025年4月1日以降、国立長寿医療研究センターの呼吸器内科外来を受診した、気管支喘息、COPD、間質性肺炎、気管支拡張症、等の慢性呼吸器疾患を有する症例を対象に、通常診療で取得される情報を後向きに解析する観察研究である。

評価する臨床指標は、被検者情報（年齢 性別 病名 喫煙歴 服用薬剤）、併存疾患の有無、呼吸機能検査所見、身体組成、呼吸器疾患症例を対象に用いられる患者報告アウトカム、フレイル状態とした。

目標症例数は、スピアマンの相関分析で検出力 0.8、期待する相関係数 0.3、有意水準 0.05 と仮定して 89 例とし、多変量分析では説明変数に 5、6 つほどの臨床指標を要するため 60 例、と当初に設定した。

症例のベースライン時として横断的に疾患重症度とフレイルとの関係を相関分析および回帰分析で解析する。6 か月ごとの縦断データからは、ロジスティック回帰分析も用いて、疾患状態とフレイルとの関連を調査する。

（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。そして、国立長寿医療研究センターの倫理・利益相反委員会での審査と承認(No. 1779)を経て、研究情報の公開と、被験者の拒否する機会の保障を行った。

C. 研究結果

初年度の現在、3 年計画に沿い、疾患の重症度を把握すると同時に確認した患者の主観的な症状や状態、自覚症状、フレイル状態、身体組成データを横断的に取得している。

研究開始時に、疾患特異的な患者報告アウトカムである、A C T 日本語版（喘息コントロールテスト）、K-BILD 日本語版（間質性肺疾患に関する質問票）、C A T 日本語版（C O P D アセスメントテスト）の研究目的使用について、それぞれの版権者から許諾を得た。

呼吸器内科外来にて、主観的な症状や状態、自覚症状、フレイル状態、および身体組成データをもとに診療を行った症例数を確認した。2025 年 4 月 1 日から 2026 年 3 月 31 日までの期間で、慢性呼吸器疾患それぞれ以下の通りであった。

- ・気管支喘息 42 例

- ・COPD 44 例

- ・間質性肺疾患 54 例

- 特発性肺線維症（病理診断が無い症例も含む） 20 例

- その他の間質性肺炎 34 例

- ・ILA(interstitial lung abnormalities ; CT 画像で一定の間質性陰影を認める) 14 例

- ・気管支拡張症 58 例、

疾患背景（重複を含む）

非結核性抗酸菌症 26 例、肺アスペルギルス症 3 例、陳旧性肺結核 1 例、肺炎後 2 例、COPD 4 例、気管支喘息 5 例、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症 4 例、間質性肺炎 2 例、関節リウマチ 4 例、副鼻腔炎 2 例、その他 1 例、原因不明 8 例。

- ・その他の症例 29 例

D. 考察と結論

それぞれの慢性呼吸器疾患において、外来診療における症例集積の順調な進捗を確認した。今後も新規症例集積は継続され、初年度の症例では6か月ごとの経時的データも取得される。当3年計画の2年目にて、ベースライン時のデータから横断的に呼吸器疾患の重症度とフレイルとの関係の解析を行う。

E. 健康危険情報

なし。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nishimura K, Kusunose M, Shibayama A, Nakayasu K. Relationship between COPD progression and frailty progression: a five-year observation in real clinical practice. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2025;20 1955–1964
- 2) Nishimura K, Kusunose M, Shibayama A, Nakayasu K. Health status, respiratory symptom and dyspnea trajectories in subjects with chronic obstructive pulmonary disease: a seven-year observation in clinical practice. *Journal of Patient-Reported Outcomes* 2025: 9, 88

2. 学会発表

なし

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。