

COPD 急性増悪による入院患者における EXACT(Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Tool)質問紙日本語版の妥当性の検証に関する研究
(25-16)

主任研究者

西村 浩一 国立長寿医療研究センター 内科総合診療部呼吸機能診療科 (医長)

研究要旨

COPD 急性増悪の経過を定量化して測定するツールである EXACT(Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Tool)質問紙が開発され、米国の原著者サイドにより、日本語版が作成されているが、まだわが国の臨床の場で使用されたことがない。本研究の主要目的は、国立長寿医療研究センター呼吸器科において、COPD 急性増悪による入院患者および外来通院中の COPD 患者を対象とした研究により、COPD 急性増悪における EXACT 質問紙日本語版の妥当性を検証することである。本研究は、COPD 急性増悪による入院患者および外来通院中の COPD 患者を対象とした観察研究である。研究期間として、平成 25 年度から平成 27 年度までの 3 年間で想定した最初の年度の報告である。

安定期 COPD 患者を対象とした研究として、38 人での検討を終了した段階で、中間解析の作業を開始した。38 人の COPD 患者の内訳は、男性 35 人、女性 3 人で、平均年齢は 74 歳であった。1 秒率 (FEV₁/FVC) の平均は 56.3%で、最小が 27.1%、最大が 69.8%であった。The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2014 による COPD の A-D 分類における EXACT スコアの平均値と標準偏差は、A: 15.8±11.2(21 例)、B: 35.5±11.4(6 例)、C: 15.0±10.0(4 例)、D: 37.7±14.0(7 例)であった。基準関連妥当性の指標として使用可能な CAT(COPD アセスメントテスト)スコアとの単相関係数は 0.75 で統計学的に有意であった。COPD 急性増悪による入院患者を対象とした調査では、10 例の患者で調査が開始され 5 例においては 3 か月間の検討が終了し、他の 5 例については調査が進行中である。本研究の最初の年度である平成 25 年度の 1 年間で、もっとも重要な進歩は COPD の患者管理の基盤が整理され、さらに今後、研究に協力を依頼する対象となる COPD 患者を 1 人でも多く診療し、目標症例数に近づく活路が開けつつあることである。

A. 研究目的

COPD (chronic obstructive pulmonary disease) は現在世界の死亡原因の第 4 位で、COPD 患者の大部分は高齢者であり、わが国でも過去における喫煙率の増加と人口の高齢化を背景に今後の患者数の増加が予想されている。COPD を対象とした医療サービスにおけるアウトカム研究のなかでも、患者報告アウトカム(PRO, patient-reported outcomes)は近年注目されている研究課題であり、米国 FDA もそれに関するガイダンスを発表している。

COPD におけるこの領域におけるトピックスのひとつとして、COPD 急性増悪の経過を定量化して測定するツールである EXACT(Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Tool)質問紙が開発され、米国の原著者サイドにより、日本語版が作成されている。しかし、この EXACT 質問紙日本語版は、まだわが国の臨床の場で使用されたことがなく、わが国での妥当性の検証が必要である。また、EXACT 質問紙は、COPD 急性増悪における治療法の評価の標準的な尺度となる可能性があり、他の臨床指標との異同や関連について検討が必要である。

本研究の主要目的は、国立長寿医療研究センター呼吸器科において、COPD 急性増悪による入院患者および外来通院中の COPD 患者を対象とした研究により、COPD 急性増悪における EXACT 質問紙日本語版の妥当性を検証することである。また、COPD 患者を対象とした健康状態を評価する簡便なツールである COPD アセスメントテスト (CAT) 日本語版および呼吸困難を評価するツールである呼吸困難 12 日本語版は、概念が異なる患者報告アウトカムであるが、これらの尺度が COPD 安定期ではなく COPD 急性増悪においても評価が可能であるかを検討し、EXACT 質問紙日本語版との関連を検討することを、副次研究目的とする。一方では、EXACT 質問紙は安定期 COPD の評価ツールとしても利用可能であるとする欧米からの研究報告があり、COPD 急性増悪と安定期の COPD を同じ座標軸の上で、両者を対比しながら、検証することが必要と考えられる。

B. 研究方法

本研究は、独立行政法人国立長寿医療研究センター内科総合診療部呼吸機能診療科において実施し、主任研究者の西村浩一が、研究のデザイン、全体の進行の総括、研究結果のまとめ、論文の執筆等を担当する。また、診療中の COPD 急性増悪による入院患者および外来通院中の COPD 患者に同意を得て、個々の研究の実際を行い、データを整理する。研究協力者である同呼吸器科に勤務する医師である千田 一嘉、西川 満則、武田 淳、西尾朋子、馬嶋 俊、楠瀬公章が、主任研究者とともに、診療中の COPD 急性増悪による入院患者および外来通院中の COPD 患者に同意を得て、個々の研究の実際を行い、データを整理する。

1. 研究期間

平成 25 年 6 月 1 日から平成 28 年 3 月 31 日までを予定。

2. 対象症例および症例選択基準

1) COPD 急性増悪による入院患者

下記①～⑪の選択基準を満たす COPD 患者が、急性増悪のために入院した場合を対象とする。治療内容は記録を要するが、治療の内容は問わない。

●対象選択基準

- ①40 歳以上
- ②十分な喫煙歴(20 pack-years 以上)
- ③第 1 病日以前の肺機能検査にて $FEV_1/FVC < 0.7$ が確認されていること
以前に肺機能検査が実施された記録がない場合は、第 1 病日(入院当日)に肺機能検査を実施し、 $FEV_1/FVC < 0.7$ を確認してから対象とすること
- 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)
- ⑤COPD に関連した症状の悪化を認めること
- ⑥市中肺炎の合併は問わない、肺炎に伴う COPD の急性増悪も対象とする
- ⑦気胸合併や心不全単独の合併による悪化例など、非感染性急性増悪であることが明らかな場合は除外
- ⑧意識障害を伴う場合は除外
- ⑨DPB および関連の病態は除外する
- ⑩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
- ⑪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

2) 安定期 COPD 患者

下記①～⑧の選択基準を満たす外来通院中の COPD 患者を対象とする。治療内容は記録を要するが、治療の内容は問わない。

●対象選択基準

- ①40 歳以上
- ②十分な喫煙歴(20 pack-years 以上)
- ③気管支拡張薬吸入後 $FEV_1/FVC < 70\%$
- 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
- ⑥DPB および関連の病態は除外する
- 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

3. COPD 急性増悪による入院患者を対象とした研究

- 1) 担当医は、背景および喫煙状況、過去の肺機能検査の結果を調査し、COPD 急性増悪による入院患者の症例選択基準を満たせば同意を取得する。
- 2) 入院第 1 病日から第 28 病日(入院継続または退院後にかかわらず)まで、毎晩夕食後に EXACT 質問紙日本語版、CAT 日本語版 (COPD アセスメントテスト) を記録する。入院第 1、7、14、21、28、56、84 病日(入院継続または退院後にかかわらず)には、これに加えて、SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire)日本語版(version2)、Hyland scale 日本語版(改変版) および BDI (Baseline Dyspnea Index) 日本語版および呼吸困難 12 日本語版を配布し、被験者に、これらの質問紙に回答を記入するように依頼する。
- 3) 入院第 14(±2)、28(±2)、56(±2)、84(±2)病日には、可能な限り簡易肺機能検査 (FVC と FEV₁ のみの測定で可) および動脈血ガス分析を実施する。特に、スパイロメトリーは、3 回の再現性ある結果を全て記録する。
- 4) 質問紙に対する回答の際には、記入もれがないかを確認し、記入もれがある場合は、被験者に追加の回答を依頼する。なお、特に、BDI 日本語版については、質問紙に記載された質問を補足し、インタビュワーが回答を記入してよい。
- 5) 整理に必要な患者情報を確認、記載する。この研究のために、追加して確認すべき患者情報は無い。

4. 安定期 COPD 患者を対象とした研究

- 1) 担当医は、背景および喫煙状況、過去の肺機能検査の結果を調査し、安定期 COPD 患者の症例選択基準を満たせば同意を取得する。
- 2) 受診スケジュールを確認し、EXACT 質問紙日本語版、CAT 日本語版 (COPD アセスメントテスト)、SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire)日本語版(version2)、Hyland scale 日本語版(改変版)、BDI (Baseline Dyspnea Index) 日本語版および呼吸困難 12 日本語版を配布し、検査当日受付後に回収することを説明する。被験者には、これらの質問紙に検査当日に回答を記入するように依頼する。
- 3) 吸入性気管支拡張薬の処方を受けている症例では、受診日には、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説明する。
- 4) 検査を行う当日には、受付をしたあと、スタッフの監視下に長時間作動性気管支拡張薬を吸入する。その後、記入済みの EXACT 質問紙日本語版、CAT 日本語版、SGRQ 日本語版(version2)、Hyland scale 日本語版(改変版)、BDI 日本語版および呼吸困難 12 日本語版を回収する。回収した質問紙に、記入もれがないかを確認し、記入もれがある場合は、被験者に追加の回答を依頼する。なお、特に、BDI 日本語版については、質問紙に記載された質問を補足し、インタビュワーが回答を記入してよい。EXACT 質問紙日本語版、CAT 日本語版、SGRQ 日本語版

(version2)、Hyland scale 日本語版(改変版)および呼吸困難 1 2 日本語版は、被験者自身が回答を記入すること。

- 5) 長時間作動性気管支拡張薬吸入後およそ 1 時間に、精密肺機能検査 (DLco, DLco/VA を含む)、動脈血ガス分析を実施する。特に、スパイロメトリーは、3 回の再現性ある結果を全て記録する。
- 6) この検査後からおよそ 3 か月、6 か月、9 か月、12 か月後の外来受診日に、次の項目について調査する。外来受診がない場合には、電話等でインタビューして調査する。
 - A) COPD 急性増悪の有無と回数(抗生物質またはステロイド薬の投与を受けた呼吸器症状の増悪と定義する)
 - B) 全ての原因による入院
 - C) 呼吸器疾患による入院

5. 倫理面への配慮

1) 患者の人権保護

本研究に参加する全ての研究者はヘルシンキ宣言についての情報を学びこれを遵守するものとする。また、臨床研究に関する倫理指針を遵守するものとする。

2) 同意の取得と説明事項

主治医は、倫理・利益相反委員会の承認を得た説明書・同意書に基づいて以下の項目について十分な説明を行い、本人の自由意志により文書による同意をとるものとする。

- ① 病名と病状
- ② 本研究が観察研究であることの説明
- ③ 本研究の背景・意義・必要性・目的に対する説明
- ④ 本試験の方法・治療内容
- ⑤ 本試験に参加することによって得られる利益と不利益についての説明
- ⑥ 同意の拒否とその撤回

本試験に参加しなくても不利益を受けないこと、また、参加後についてもこれを撤回する自由があることの説明

⑦ プライバシーの保護

個人情報守秘されることの説明

⑧ 質問の自由

担当医の連絡先を文書で示し、本研究についての質問に対して対応することの説明

3) プライバシーの保護

研究参加患者のプライバシーは十分に保護する。患者氏名を参加施設から外部へ知らせることはない。患者情報は登録コードを用いてやりとりされ、実名が第三

者に漏洩することはない。学会発表・論文執筆などで解析されたデータが公になることはあるが、個人情報が開示されることはない。

4) プロトコールの遵守

本研究に参加する研究者はヘルシンキ宣言に抵触しないかぎり、本プロトコールを遵守するものとする。

C. 研究結果

1. 研究の進捗状況

本研究では、平成 25 年度は、対象症例とデータの集積が行われるべき期間に該当し具体的な研究結果を提示するのは困難な状態であるのが実際である。平成 25(2013)年 1 月に主任研究者である呼吸器科の医長が着任するまでは、COPD の患者が体系的に管理されていなかった。平成 25 年度の 1 年間で、COPD の患者管理の基盤が整理され、さらに今後、研究に協力を依頼する対象となる COPD 患者を 1 人でも多く診療し、目標症例数に近づくことが最大の課題である。

2. 倫理・利益相反委員会の承認を得るまでの経過

平成 25 年 4 月 8 日に申請し、5 月 23 日の倫理・利益相反委員会で審議され、条件付承認、その後 7 月 22 日承認となった。

3. 安定期 COPD 患者を対象とした研究

38 人の安定期 COPD 患者を対象とした検討を終了した段階で、中間解析の作業を開始した。

38 人の COPD 患者の内訳は、男性 35 人、女性 3 人で、平均年齢は 74 歳であった。

1 秒率 (FEV₁/FVC) の平均は 56.3%で、最小が 27.1%、最大が 69.8%であった。

The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2014 による COPD の A-D 分類における EXACT スコアの平均値と標準偏差は、A: 15.8±11.2(21 例)、B: 35.5±11.4(6 例)、C: 15.0±10.0(4 例)、D: 37.7±14.0(7 例)であった (図 1)。GOLD が 2011 年より以前に COPD の重症度分類として使用していた気流制限の分類における EXACT スコアは、ステージ 1 (軽症) は該当例なし、ステージ 2 (中等症): 19.8±14.1(30 例)、ステージ 3 (重症): 33.4±9.1(7 例)、ステージ 4 (最重症): 39.0(1 例)であった (図 2)。

EXACT スコアと他の測定値との単相関を計算すると、FEV₁/FVC とのピアソンの相関係数(r)は、-0.42 で弱いながらも統計学的に有意な負の相関が認められた (図 3)。同様に、FEV₁ (1 秒量) また SVC (肺活量) との相関は、統計学的に有意でなかった (図 4・5)。これに対して、健康状態の指標である CAT スコアとのピアソンの相関係数(r)は、0.75 で統計学的に有意な相関を示し (図 6)、肺機能検査値との相関を上回る良好な相関が認められた。

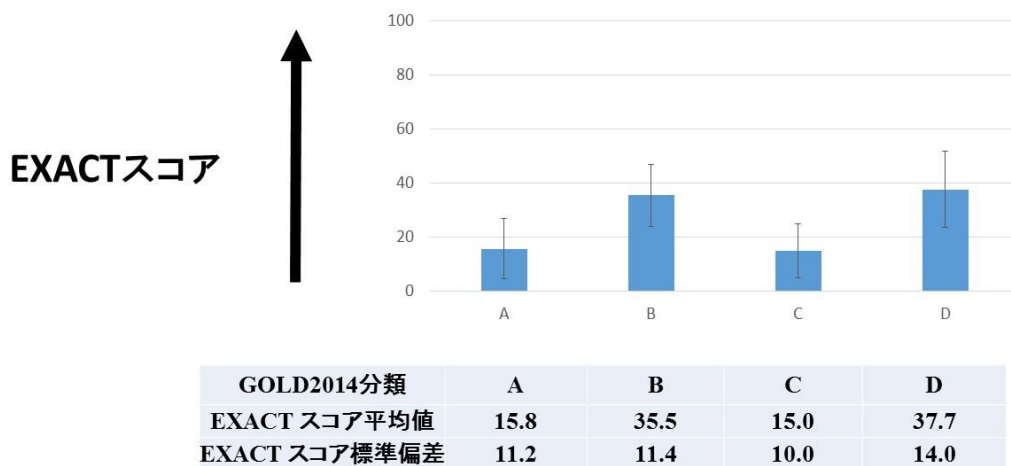


図1. 安定期 COPD 患者を対象とした GOLD 2014 による COPD の A-D 分類における EXACT スコアの分布

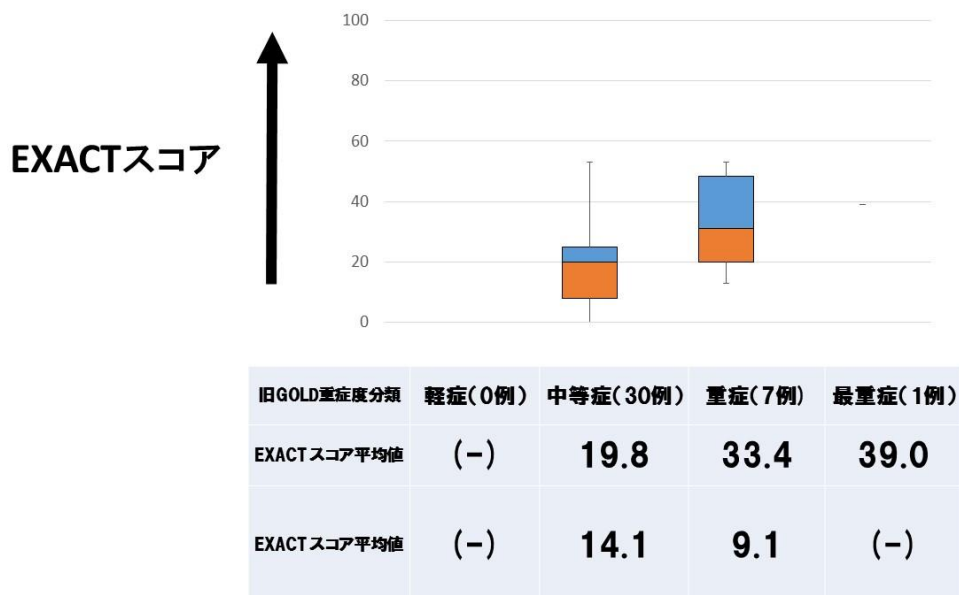


図2. 安定期 COPD 患者を対象とした 2011 年より以前に COPD の重症度分類として使用していた気流制限の分類における EXACT スコアの分布

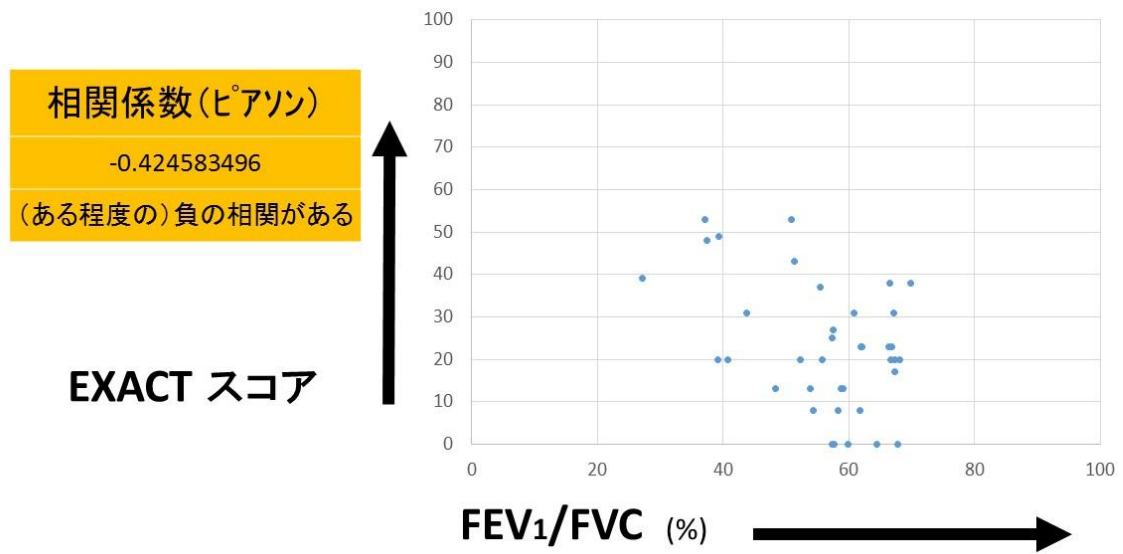


図3.安定期 COPD 患者における EXACT スコアと FEV₁/FVC (1 秒率) との相関

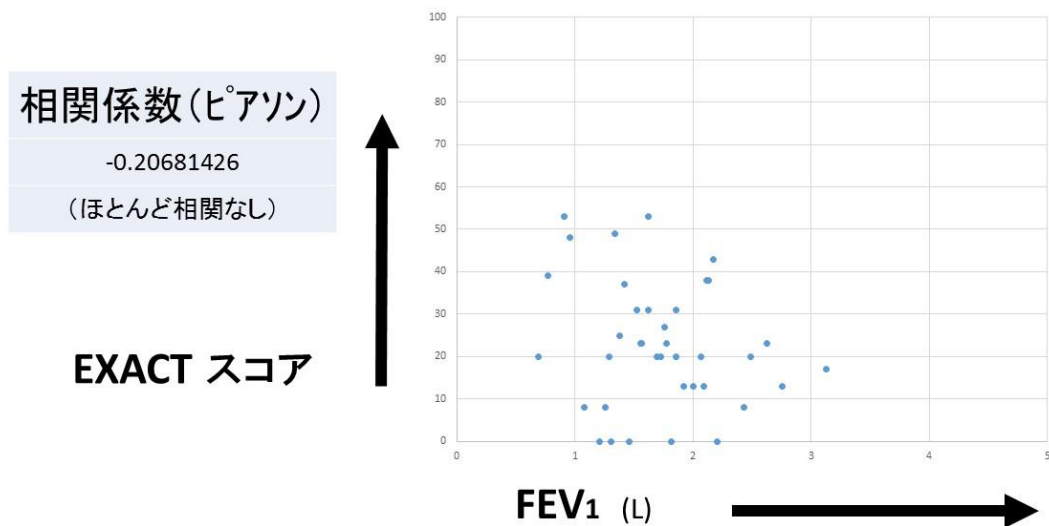


図4.安定期 COPD 患者における EXACT スコアと FEV₁ (1 秒量) との相関

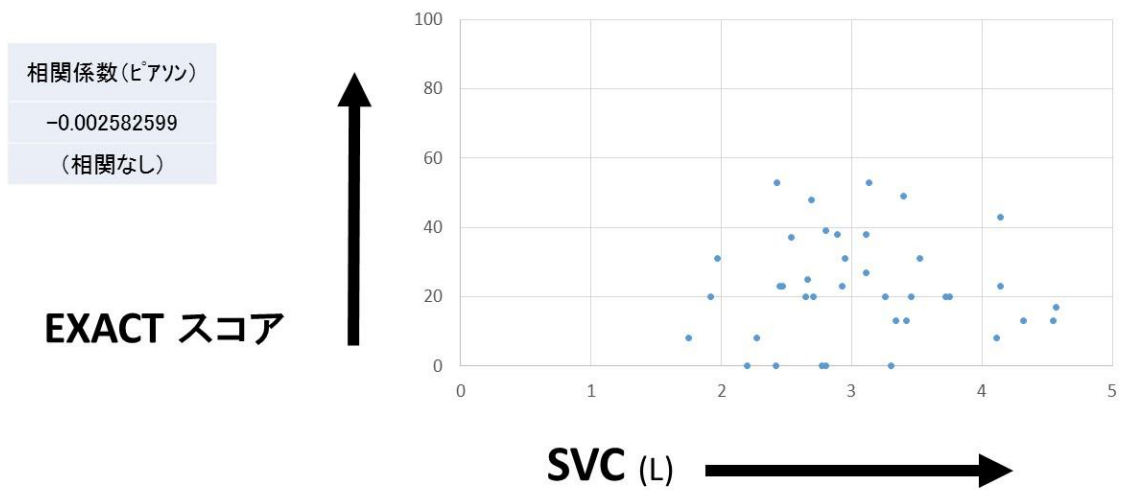


図5.安定期 COPD 患者における EXACT スコアと SVC (肺活量) との相関

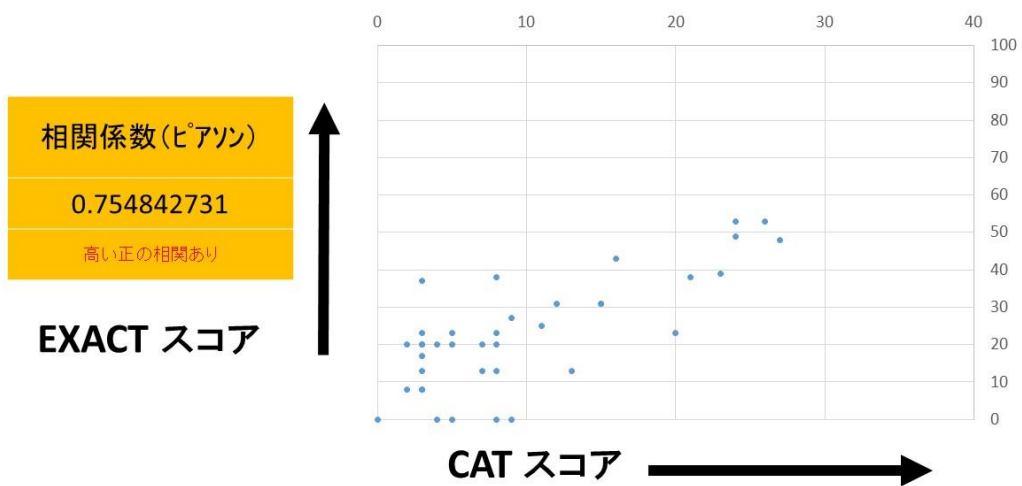


図6.安定期 COPD 患者における EXACT スコアと CAT スコアとの相関
---強い正の相関が認められる。

4. COPD 急性増悪による入院患者を対象とした研究

COPD 急性増悪による入院患者を対象とした調査では、10 例の患者で調査が開始され 5 例においては 3 か月間の検討が終了し、他の 5 例については調査が進行中である。これらの対象から得られたデータは、現在中間解析に向けて整理されつつある。平成 25 年度に呼吸器科を退院した患者は、診療科独自の計算では 459 例で、その中で 40 例が COPD 急性増悪を主体とする入院であったと考えられる。しかし、実際には、質問紙に回答を記入することが可能であると主治医が判断したのは 30%未満の症例に限られていた。呼吸器科における COPD の診療基盤が整備され、対象例を見逃す機会は減少し、今後の症例数の蓄積に期待される。

D. 考察と結論

WHO は、COPD が世界の死亡原因の第 4 位であると発表し、またさらに増加して 2020 年には第 3 位になると予想した。わが国では、過去の喫煙率を反映して、実地臨床での COPD 患者の多くは男性の高齢者である(欧米での男女比はほぼ 1 対 1)。わが国でも人口の高齢化と過去の喫煙率を背景にその患者数の増加が予想されているが、患者数の動向に関しては不明な点が多い。疫学研究のひとつ(NICE study)では、40 歳以上の人口の 8.5%が COPD であると報告しており、無症状に近い COPD の症例が多数潜在していることが明らかとされている。欧米に近い有病率が示されているにもかかわらず、医療の現場ではそれほど高頻度な問題としてはとりあげられておらず、その解離が何に起因するものかは不明である。

本研究は、2012 年末まで COPD の臨床研究を目的として英国ロンドンに滞在していた主任研究者が、2013 年 1 月に呼吸器科の医長として着任した直後に、計画立案された。しかし、実際には研究対象となる COPD 患者は予想以上に少なく、呼吸器科ではこれまで、COPD の患者が体系的に管理されていなかった現実に直面した。本研究の最初の年度である平成 25 年度の 1 年間で、もっとも重要な進歩は COPD の患者管理の基盤が整理され、さらに今後、研究に協力を依頼する対象となる COPD 患者を 1 人でも多く診療し、目標症例数に近づく活路が開けつつあることである。

安定期 COPD 患者を対象とした研究では、38 例におけるデータの中間解析を開始したばかりであるが、例えば、EXACT スコアと CAT スコアの単相関係数は 0.75 で統計学的に有意であり、これは既に臨床の場で広く使用されている健康状態の評価尺度である CAT を指標として基準関連妥当性を支持する結果である。当初安定期 COPD の患者では、目標症例数を 100 人と計画していたが、さらに少ない症例でも、少なくとも安定期症例においては EXACT 日本語版の妥当性は検証可能であるかもしれない。

次年度には、研究に協力を依頼する対象となる COPD 患者を 1 人でも多く診療し、目標症例数に近づくことが最大の課題である。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nishimura K, Mitsuma S, Kobayashi A, Yanagida M, Nakayasu K, Hasegawa Y, Jones PW. COPD and disease-specific health status in a working population. *Respiratory Research* 2013, 14:61
- 2) Nishimura K, Nishimura T, Onishi K, Oga T, Hasegawa Y, Jones PW. Changes in plasma levels of B-type natriuretic peptide with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2014; 9: 155-162
- 3) Nishimura K, Oga T, Tsukino M, Hajiro T, Ikeda A, Jones PW. Reanalysis of the Japanese experience using the combined COPD assessment of the 2011 GOLD classification. *Respiratory Investigation* 2014; 52: 129-35.
- 4) Oga T, Nishimura K. Longitudinal changes in dyspnea. Mahler DA, O'Donnell DE eds, "Dyspnea. Mechanisms, measurement, and management. Third edition." CRC Press, Boca Raton, 2014, p.99-109.
- 5) 西村浩一：COPD(慢性閉塞性肺疾患). 泉孝英編集主幹「今日の診療のために ガイドライン外来診療 2014」日経メディカル開発、東京、2014、p.74-81.

2. 学会発表

- 1) 三間聡、小林篤子、西村浩一：軽症および中等症 COPD または健常者において、呼吸器症状と気流制限は一致して存在するか？－SGRQ および CAT による検討. 第 53 回日本呼吸器学会学術講演会. 東京、2013.4.20.
- 2) 笠井千景、佐藤清佳、高橋仁美、西村浩一、塩谷隆信：COPD 患者評価における「呼吸困難-12(Dyspnea-12)」の有用性（第 2 報）. 第 23 回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会. 東京、2013.10.11.
- 3) 佐藤清佳、笠井千景、高橋仁美、西村浩一、本間光信、佐竹将宏、塩谷隆信：COPD 特異的 SGRQ(SGRQ-C)評価法の有用性に関する検討（第 2 報）. 第 23 回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会. 東京、2013.10.11.

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