

COPD患者を対象とした患者中心の医療構築に資するアウトカム
評価尺度、特に患者報告アウトカム (patient-reported outcome)
に関する老年病的研究 (27-10)

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

患者報告アウトカム (patient-reported outcome) とは、自己記入式質問紙や日誌または web などによって、直接被験者から健康や生活に関して得られる情報であり、従来、医療従事者が使用する指標によってアウトカムが評価されてきたことを考えると、新たな視点、特に患者サイドから見たアウトカムの指標と呼ぶことが可能である。臨床的指標には、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つの大きな役割が期待され、その明確な定義のもとに指標を検証する必要が指摘されている。本研究の目的は、高齢者に多い慢性呼吸器疾患の代表として位置づけられるCOPDの患者を対象として、患者報告アウトカムの predictive property および evaluative property について検討することである。

本研究では、平成28年度は、3年間の研究期間の2年目に該当し、主として、昨年度に実施したベースラインの調査に続く6か月毎のデータの集積が行われた。平成29年5月13日の時点において、94人の対象患者においてベースラインの調査を実施し、94人中67人が6か月後に実施した2回目の評価を終了、さらに56人が3回目の、36人が4回目の、6人が5回目の評価を、各々終了している。

ベースラインにおける患者報告アウトカムおよび基本チェックリストのデータを解析し、「Frailty and patient-reported outcomes in subjects with chronic obstructive pulmonary disease: are they independent entities?」と題した英文原著論文を執筆して投稿、現在査読中である。これは、79人を対象とした時点での横断的調査の結果を解析したものであり、基本チェックリスト総スコアは疾患特異的健康状態(health status)の尺度である St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)総スコアともっともよく相関し、スピアマンの順位相関係数は0.65($p<0.01$)であった。フレイルの有無と患者報告アウトカムとの関連が示唆され、FEV₁あるいはFEV₁/FVCなどの肺機能検査の結果に代表される生理学的指標との関連は乏しいと結論された。

患者報告アウトカムは、紙媒体の質問紙を使用して回答が収集されることが大多数であったが、様々な電子媒体の普及に伴い、しばしば電子版を使用して回答が収集されているのが実際である。しかし、紙媒体と電子版ではその測定特性がしばしば異なることが報告されている。このため、Evaluating Respiratory Symptoms in COPD (E - RS)およびCAT日本語版(COPDアセスメントテスト)について、電子版および質問紙により得られた回答を比較する研究を実施した。1週間の間隔をあけて回答した両尺度の電子版および質問紙に対する回答を比較。81人で検討を終え、電子版および質問紙によるE-RSスコアは、各々 5.0 ± 6.6 と 6.8 ± 7.4 、CATスコアは 8.6 ± 7.8 と 10.0 ± 7.4 であった。ICC(級内相関係数)はE-RSで0.82、CATで0.89と良好であったが、両尺度のスコアは、質問紙と比較すると、電子版では有意に低値を示した。この結果、電子版と質問紙の両者の妥当性が検証されたが、異なる方法で得られたデータを比較したり、混在させて使用してはならないことが結論された。

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 (医員)

中村 さや 国立長寿医療研究センター 呼吸器内科部 (医員)

A. 研究目的

COPDは、長期間の喫煙が最大既知の原因であり、超高齢社会のわが国でも過去における高い喫煙率のため、患者数の増大が危惧されている。COPDは加齢に伴って種々の危険因子が複雑に作用して徐々に進行するため、呼吸器の老年症候群ともいえる。

患者報告アウトカム(patient-reported outcomes, PROs)とは、面接または自己記入式質問紙や日誌、あるいはwebなどによって、直接被験者から健康や生活に関して得られる情報である。従来、アウトカムは医療従事者が使用する指標によって評価されてきたことに対する新しい視点ということが可能である。例えば、高齢の慢性疾患患者では、病気の治療のゴールが、毎日戸外を走り回れることであるという患者は多くはないであろう。そのゴールは患者によって様々であると推察される。したがって、医療供給者サイドで決定した指標によって健康状態を評価するだけではなく、患者サイドが評価するアウトカムの指標の導入が不可欠である。これによって、患者・家族の目線に合わせた解りやすく良質かつ安心な医療サービスの提供につながることを期待される。したがって、本研究は、「標準化に資する老年病の診断、治療技術の開発に関する研究」に該当すると考えられ、老年病の主要病態の一つであるフレイルとの関連を検討することには大きな意義がある。本研究

の目的は、COPD患者における患者報告アウトカムの **predictive property** および **evaluative property** について検証することである。

前者、すなわち **predictive property** については、ベースラインの患者報告アウトカムの指標が、患者の生命予後やCOPD急性増悪の発症とどのように関係するかを研究する。その一例としては、COPDアセスメントテストのような簡便な質問紙による回答から、患者の5年生存率を推定することができるかどうか、あるいは、1年以内にCOPD急性増悪で入院する確率を算出することが可能かどうかを検討する。

後者、すなわち **evaluative property** については、患者報告アウトカムの指標についてベースラインから前向きに約半年ごとに調査することによって、その指標の経時的な変化について明らかとすることが目的である。COPD患者ではその診断の基準となる生理学的な指標である1秒量 (FEV_1) は経年的に悪化していくことが知られているが、患者報告アウトカムの指標がどのような速度で悪化して行くかについては十分には知られていない。

B. 研究方法

1) 対象症例

安定期COPD患者としては、国立研究開発法人国立長寿医療研究センター呼吸器科の外来に通院中のCOPD患者を対象とする。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 $FEV_1/FVC < 70\%$ 、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、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、とする。

2) 研究デザイン

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する。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、スパイロメトリーを測定する。被験者には、EXACT (EXAcerbations of Chronic Pulmonary Disease Tool) 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)、呼吸困難12日本語版、基本チェックリストおよびSF-36v2 日本語版 (スタンダード版) を配布し、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。なお、EXACT 質問紙に関しては、原著者が米国FDAの勧告にしたがって、Evaluating Respiratory Symptoms in COPD (E-RS)の名称に変更したため、以後はE-RSの略称を使用することとした。上記の対象

患者の評価を、その後6か月ごとに繰り返して実施し、安定期COPD患者の経時的な検討を継続する。すなわち、各症例に対して6か月ごとにこれらの指標の変化を調査し、安定期COPD患者における基本チェックリストおよび患者報告アウトカムのスコアの推移や臨床指標の変化を解析する。

6か月ごとに実施するこれらの指標の評価時点において、患者生存や入院、またCOPD急性増悪の有無に関する情報を収集し、ベースラインに得た評価指標がその後のイベントを予測しえるかについて **predictive property** を解析する。

倫理面への配慮として、本研究は、ヘルシンキ宣言および臨床研究に関する倫理指針を遵守して実施されている。平成27年3月26日に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された（受付番号805）。

C. 研究結果

1) 研究の進捗状況

本研究では、平成28年度は、3年間の2年目に該当し、主として、昨年度に実施した基本チェックリストによるフレイルの評価を含むベースラインの調査に続く6か月毎のデータの集積が行われた。患者報告アウトカムの **predictive property** および **evaluative property** の両者の検討は、経時的なデータを収集したあとで、初めて検討が可能となる。平成29年5月13日の時点において、94人の対象患者においてベースラインの調査を実施し、94人中67人が6か月後に実施した2回目の評価を終了、さらに56人が3回目の、36人が4回目の、6人が5回目の評価を、各々終了している。

COPDは進行性の疾患で、治療にもかかわらず、経時的に病気が悪化して行くが、COPD特異的健康状態尺度であるSGRQ総スコアの臨床的に有意な最小の変化量 (**minimal clinical important difference, MCID**)を4と仮定した場合に、SGRQ総スコアが4悪化するためには平均2.14年経過することが必要であると報告されている (Oga T, et al. *Respir Med* 2007; 101; 146)。ベースライン調査後に引き続き実施している縦断的調査により、安定期COPD患者における経時的な臨床指標の変化が得られ、さらに基本チェックリストのスコアやフレイルの評価指標の推移とその関連性についてもデータ収集と解析を加える予定であり、研究の着実な継続が求められる。

2) 患者報告アウトカムおよび基本チェックリストのベースラインにおける横断的調査に関する研究

患者報告アウトカムおよび基本チェックリストのベースラインにおけるデータを解析し、「**Frailty and patient-reported outcomes in subjects with chronic obstructive pulmonary disease: are they independent entities?**」と題した英文原著論文を執筆して投稿、現在査読中である。これは、79人を対象とした時点での横断的調査の結果を解析したものである。

79人の対象患者の年齢は、 74.7 ± 6.5 歳で、基本チェックリストの総スコアから、健常群、プレフレイル、フレイルの3群に分けると、健常群38人(48.1%)、プレフレイル群24人(30.4%)、フレイル群17人(21.5%)に分類された。この3群の間で、各種の患者報告アウトカムと生理的指標である肺機能検査結果との関連を解析すると、フレイルの有無と患者報告アウトカムとの関連が示唆され、 FEV_1 あるいは FEV_1/FVC などの肺機能検査の結果に代表される生理学的指標との関連は乏しい傾向が認められた。さらに、基本チェックリスト総スコアと患者報告アウトカムおよび生理学的指標との相関関係を検討すると、患者報告アウトカムの多くの指標と統計学的に有意な相関を認めたが、疾患特異的健康状態(health status)の尺度であるSt. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)総スコアともっともよく相関し、スピアマンの順位相関係数は 0.65 ($p < 0.01$)であった。肺活量や FEV_1 などの一部の肺機能検査の測定値とは弱い相関関係を示したが、気流制限や過膨張の指標と基本チェックリスト総スコアとの間に有意な相関関係を認めなかった。安定期COPD患者における基本チェックリストは多くの患者報告アウトカムと関連することが、また、生理学的な指標は基本チェックリストとの関連はないことが結論された。

3) タブレット端末を使用したEXACT日本語版質問紙およびCOPDアセスメントテストの測定特性(measuring property)に関する研究

患者報告アウトカムのデータ収集のために様々な電子版デバイスが使用されているが、従来の質問紙との回答の違いがしばしば指摘されている。国際医薬経済・アウトカム研究学会(ISPOR)は、2009年に見解を発表し、電子版を使用した場合でも、オリジナルの紙媒体での質問紙と同様の測定特性を有するというエビデンスを有することを推奨している。今回の研究では、E-RSおよびCAT日本語版について、電子版および質問紙により得られた回答を比較することを目的とした。安定期COPDの患者が受診日に両尺度のタブレット端末を使用した電子版に回答、その1週間前または後に、両尺度の質問紙に回答を記入、郵送で回収した。記入もれや重複などを含む回答は除外し、1週間の間隔をあけて回答した両尺度の電子版および質問紙に対する回答を解析した。 76 ± 6 歳の81人で検討を終え、電子版および質問紙によるE-RSスコアは、各々 5.0 ± 6.6 と 6.8 ± 7.4 、CATスコアは 8.6 ± 7.8 と 10.0 ± 7.4 であった。ICC(級内相関係数)はE-RSで 0.82 、CATで 0.89 と良好であった(共に $p < 0.001$)。両尺度のスコアは、質問紙と比較すると、電子版では有意に低値を示した(共に $p < 0.05$)。この結果、電子版と質問紙の両者の妥当性が検証されたが、異なる方法で得られたデータを比較したり、混在させて使用してはならないことが実証された。

D. 考察と結論

患者報告アウトカムとは、patient-reported outcomes (PROs)の用語に対して国際医薬経済・アウトカム研究学会(ISPOR)日本部会が提唱している日本語訳である。面接または自己記入式質問紙や日誌、あるいはwebなどによって、直接被験者(医療サービスにおいては多くは患者)から健康や生活に関して得られる情報を指し、評価の内容よりもその視点に対

して使用される用語ではあるが、COPD患者を対象とした患者報告アウトカムに関する多くの尺度が文献として発表されている。これらは、健康関連QoLやADL、疾患特異的な症状(COPDでは呼吸困難)などを評価するために使用されているのが現状である。従来アウトカムは医療従事者側が提供する指標によって評価されてきたことに対する新しい視点からの評価ということが可能である。しかし、このような指標には主観的な判断が内在していると危惧されるため、より科学的に評価しようとする研究が求められている。米国FDAは、患者報告アウトカムに関するガイダンスを発表、改訂も追加発表している。

患者報告アウトカムのみならず、全ての臨床的指標には、一般に、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つの役割が期待される。診断という視点からは、discriminative propertyが課題になるが、COPDを対象疾患とした場合には、FEV₁およびFEV₁/FVCに勝る指標はなく、またそれに代替し得る指標(surrogate marker)も知られていない。しかし、predictive propertyおよびevaluative propertyに関する研究が十分に行われているとは言えない。本研究において、計画されている成果となるべきpredictive propertyおよびevaluative propertyに関する結果を得るためには、3年間の全てに及ぶ研究結果を集積する必要があるため、真摯な研究の継続と積み重ねが必要である。

老年病的研究として、COPDの患者報告アウトカムを研究するという計画にしたがって、基本チェックリストを検討対象に加えた。基本チェックリストは、質問紙のひとつであるため、患者報告アウトカムのひとつとして分類されるかもしれない。ベースラインにおける横断的調査の結果、基本チェックリストが既存のCOPDに関する患者報告アウトカムとの関連を有することが示唆された一方で、生理学的指標である呼吸機能やCOPD重症度との関連は乏しいことが推察された。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nishimura K, Ogasawara M, Makita M, Nakayasu K, Hasegawa Y, Mitsuma M. Vitamin D and diagnosis of COPD in a working population. J Pulm Respir Med 2016; 6: 359
- 2) Morishita-Katsu M, Nishimura K, Taniguchi H, Kimura T, Kondoh Y, Kataoka K, Ogawa T, Watanabe F, Arizono S, Nishiyama O, Nakayasu K, Imaizumi K, Hasegawa Y. The COPD assessment test and St George's Respiratory Questionnaire: are they equivalent in subjects with COPD? Int J Chron

Obstruct Pulmon Dis 2016; 11: 1543–1551

- 3) Nakahara Y, Taniguchi H, Kimura T, Kondoh Y, Arizono S, Nishimura K, Sakamoto, Ito S, Ando M, Hasegawa Y. Exercise hypoxaemia as a predictor of pulmonary hypertension in COPD patients without severe resting hypoxaemia. *Respirology* 2017; 22: 120-125
2. 学会発表
 - 1) Nishimura K, Mitsuma S. COPD-specific patient Reported Outcomes in a Working Population: Breathlessness, Symptoms and Health Status. 2016 American Thoracic Society International Conference. San Francisco, 2016.5.15.
 - 2) Nishimura K, Kusunose M, Nakamura S, Senda K, Nakayasu K, Mitsuma S. The reference values of the scores obtained from the Evaluating Respiratory Symptoms in COPD (E-RS), Dyspnoea-12 (D-12) and the COPD Assessment Test (CAT) in a working population. COPD10 Conference. Birmingham, 2016.7.1.
 - 3) Kusunose M, Nakamura S, Senda K, Nishimura K. Frailty assessed by the Kihon Checklist and patient-reported outcomes in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. 21st Asian Pacific Society of Respiriology (APSR 2016), Bangkok. 2016.11.14.
 - 4) Nakamura S, Kusunose M, Senda K, Nishimura K. Comparison of patient-reported outcomes (PROs) during acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. ERS International Congress 2016. London, 2016.9.4
 - 5) 楠瀬公章, 中村さや, 千田一嘉, 西村浩一 : 安定期 COPD 患者におけるフレイルと患者報告アウトカムおよび生理学的指標の関連についての検討. 第 56 回日本呼吸器学会学術講演会. 京都. 2016.4.9.
 - 6) 中村さや, 楠瀬公章, 千田一嘉, 西村浩一 : COPD 増悪からの回復時期における患者報告アウトカム(PROs; patient-reported outcomes)についての検討. 第 56 回日本呼吸器学会学術講演会. 京都. 2016.4.10.
 - 7) 楠瀬公章, 中村さや, 千田一嘉, 西村浩一 : 安定期 COPD 患者における基本チェックリストと患者報告アウトカムおよび生理学的指標との関係についての検討. 第 58 回日本老年医学会学術集会. 金沢. 2016.6.8.
 - 8) 中村さや, 楠瀬公章, 千田一嘉, 西川満則, 西村浩一, 佐藤 啓 : 急速に増悪し粘表皮癌で死亡した 1 例. 第 109 回日本呼吸器学会東海地方学会. 名古屋. 2016.5.22.
 - 9) 三間 聡, 西村浩一 : 人間ドック受診者を対象とした患者報告アウトカムによる COPD に関連した症状の検討. 第 56 回日本呼吸器学会学術講演会. 京都. 2016.4.10.
 - 1 0) 小笠原美代子, 牧田真理子, 三間 聡, 西村浩一 : 人間ドック受診者を対象とし

た患者報告アウトカムによる COPD に関連した症状の検討. 第 65 回日本医学検査
学会. 神戸. 2016.9.4

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