

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、患者の病状経過との関連についての前向き観察研究 (30 - 24)

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 (医師)

研究要旨

高齢に伴い慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の有病率は高くなり、COPD の主たる病態の気流制限を表す呼吸機能指標  $FEV_1$  (L) は高齢に伴って経年的に減少するとされる。ただし、高齢者においては、呼吸機能測定における検査の再現性の確保に注意を要することも知られている。その一方、患者の主観的な健康状態あるいは呼吸困難は、呼吸機能指標よりも、COPD 患者の生存率との関連が深いことを示唆する報告があり、高齢患者における患者報告アウトカム (PROs: Patient-Reported Outcomes) を日常診療に有効に活用することが望まれる。また、COPD の急性増悪は、COPD の病状経過を極めて悪化させ、死亡イベントにも関連する。本研究では、COPD 急性増悪および死亡イベントを、呼吸機能指標および、患者の主観的な健康状態や Quality of Life (QOL) を定量化した PROs スコアが予測することが可能かどうかについて検討した。統計学的には、COPD 急性増悪による入院までの期間は、 $FEV_1$  (L) の他に、PROs である COPD アセスメント (CAT) スコア、Dyspnea-12 (D-12) スコア、Evaluating Respiratory Symptoms in COPD (E-RS) 総スコアが有意な予測因子であった。基本チェックリストを用いたフレイルのスクリーニング結果と病状経過との関連については現在、ベースラインにおける横断調査から開始し、順次経時的な観察に着手している。

高齢の気管支喘息患者は、若年および壮年期の患者に比べて死亡率が高いことが知られている。米国胸部学会は近年、高齢気管支喘息患者の管理における学会声明を通じ、喘息そのものだけでなく加齢変性も加わった気流制限や、認知機能に影響される服薬アドヒアランスなど、若年の気管支喘息患者と異なる高齢喘息患者の背景を、適切な病態評価や治療への課題として提起し、老年医学的な方法論 (geriatric-specific methodology) を診療に取り入れるべきと述べた。初年度は、被験者 69 名を登録した時点での横断解析を行い、基本チェックリスト総スコアにより患者のフレイル有病率をスクリーニングし、10 名 (14.5%) がフレイルに該当した。基本チェックリスト総スコアは、呼吸機能指標である VC(L), FVC(L),  $FEV_1$ (L), TLC(L), RV/TLC(%),  $DL_{CO}$ (% pred) との間では、いずれも相関係数  $R_s$  の絶対値 0.4 未満の弱い相関関係を示した。そして疾患特異的 QOL の指標である AQLQ 総スコア ( $R_s=-0.42$ )、コントロールの指標である ACT スコア ( $R_s=-0.45$ )、包括的 QOL の指標である Hyland Scale スコア ( $R_s=-0.46$ ) との中程度の相関関係を示した。そして、基本チェックリ

スト総スコアを従属変数とした重回帰分析では、有意な関連を示した指標として気管支喘息の疾患特異的 QOL を示す AQLQ スコア ( $\beta=-0.40$ ) と年齢 ( $\beta=-0.26$ ) が抽出されたが、FEV<sub>1</sub>(L)は有意ではなかった。喘息発作イベントとの関連も含め、経時的観察を順次開始している。

#### 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 (医師)

#### 分担研究者

西村 浩一 国立長寿医療研究センター 呼吸器内科 (部長)

三田 亮 国立長寿医療研究センター 呼吸器内科 (医師)

### A. 研究目的

慢性閉塞性肺疾患 (COPD : chronic obstructive pulmonary disease) は、たばこ煙など有害物質の長期間の吸入暴露によって惹起された肺の炎症性疾患である。2020年には世界での死亡順位が3位になると世界保健機関より予想されており、我が国でも疫学調査により年齢が高くなるほど有病率が上がるとされている。高齢患者のQuality of Life (QOL) や健康状態 (Health Status) を調査することは超高齢社会の日本では有用である。患者中心の主観的な状態を定量化する調査手法である患者報告アウトカム (PROs : Patient-Reported Outcomes) は注目されつつある研究手法であり、本研究では患者の経年的な観察によりCOPD急性増悪および死亡イベントに関し、PROsあるいは生理学的指標が予測因子となるかどうかの検討を行う。

気管支喘息に関しては、高齢患者は若年あるいは壮年期の喘息患者に比べて死亡率が高いことが知られている。高齢の気管支喘息患者におけるフレイルの有病率、フレイルと喘息の病態に関与する臨床指標や健康状態あるいはQOLとの関連は明らかにされておらず、本研究ではその探索を目的に観察研究を実施した。

上記の研究は、COPDが健康日本21 (第2次) で「がん及び循環器疾患への対策に加え、死亡原因として急速に増加すると予測されるCOPDへの対策は、国民の健康寿命の延伸を図るうえで重要な課題である」と指摘されていることから、そして気管支喘息は年齢階級別喘息死亡数にて65歳以上の高齢者が喘息死の89.4%を占める疾患であることから、本研究の成果は健康寿命の延伸や健康格差の縮小、高齢者が社会生活を営むために必要な機能の維持及び向上に資することが期待できる。本研究は「長寿医療研究開発費取扱規程」第2条 (b) 加齢に伴う疾患のメカニズムの解明に関する研究、に該当すると考えられる。

## B. 研究方法

### 1. COPDの予後予測能力を有する指標、およびCOPDと老年症候群との関連についての研究。

#### ・対象と研究デザイン

国立長寿医療研究センター呼吸器内科外来に通院中のCOPD患者を対象とした前向き観察研究。

#### ・調査項目および主要評価項目

身長および体重、精密肺機能検査 (DLco, DLco/VAを含む)、動脈血ガス分析。

EXACT (Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Tool) 質問紙、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) およびBDI (Baseline Dyspnea Index) 日本語版、呼吸困難12日本語版および基本チェックリストを配布し、被験者に、これらの質問紙に回答を記入するように依頼し、記入済みの各種質問紙を回収する。

上記項目について、ベースライン評価を行い、引き続き最大で60か月まで経過観察する。抗菌薬または全身性ステロイド薬が投与された症状の変化をCOPD増悪と定義し、初回のCOPD増悪、それによる入院、全ての原因による死亡までの期間を主要評価項目としてCox 比例ハザードモデルに基づく単変量解析を行う。

### 2. 安定期気管支喘息患者における健康関連 QOL (Quality of Life) と老年症候群との関係に関する観察研究。

#### ・対象と研究デザイン

国立長寿医療研究センター呼吸器内科外来に通院中の気管支喘息患者を対象とした前向き観察研究。

#### ・調査項目および主要評価項目

被験者情報としての喫煙歴、既往歴、合併症、及び喘息治療に使用されている薬剤。喘息発作による入院イベントの有無。

身体計測値としての身長、体重、Body Mass Index (BMI)。

呼吸機能指標として精密肺機能検査結果 (DLco, DLco/VA を含む)、動脈血ガス分析結果。

自己記入式質問票として、Standardised Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ) 日本語版、Asthma Control Questionnaire (ACQ) 日本語版、Asthma Control Test (ACT) 日本語版 (喘息コントロールテスト)、Adherence Starts with Knowledge-20 (ASK-20) 日本語版、Hyland scale 日本語版 (改変版)、呼吸困難12日本語版、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。

被験者が気管支喘息の発作や悪化等で、患者が安定期ではない時期には、その回復から3か月以上経過してから評価を実施する。

上記について初回ベースライン評価を行い、その後は1年以上の間隔で繰り返して評価を実施する。研究期間中の喘息発作の回数および頻度、入院、死亡イベントを把握する。

(倫理面への配慮)

当センター倫理・利益相反委員会による承認を得たのち、ヘルシンキ宣言および人を対象とする医学系研究に関する倫理指針を遵守し、研究への説明同意文書を用いた被検者の自由意思による同意を取得した上で本研究を実施する。

### C. 研究結果

COPD患者123名のうち、COPD急性増悪による入院を要した患者における入院までの期間は、COPDの重症度に関連する呼吸機能指標であるFEV<sub>1</sub> (L) の他に、PROsであるCOPDアセスメント (CAT) スコア、Dyspnea-12 (D-12) スコア、Evaluating Respiratory Symptoms in COPD (E-RS) 総スコアが予測因子として有意であった。

また、気管支喘息患者69名の横断解析では、基本チェックリスト総スコアによるスクリーニングにより38名 (55.1%)、21名 (30.4%)、10名 (14.5%)の患者がそれぞれ頑健、プレフレイル、フレイルに分類された。基本チェックリスト総スコアは、呼吸機能指標であるVC (L)、FVC (L)、FEV<sub>1</sub> (L)、TLC (L)、RV/TLC (%), DL<sub>CO</sub> (% pred) との間で、相関係数R<sub>s</sub>の絶対値0.4未満の弱い相関関係を示した。基本チェックリスト総スコアは、健康状態あるいはQOLの指標との間では、AQLQ総スコア (R<sub>s</sub>=-0.42)、ACTスコア (R<sub>s</sub>=-0.45)、Hyland Scaleスコア (R<sub>s</sub>=-0.46) との中程度の相関関係を有した。基本チェックリスト総スコアを従属変数とした重回帰分析では、説明変数とした年齢、性別、BMI、アトピー素因の有無、過去の喫煙歴の有無、FEV<sub>1</sub> (L)、AQLQスコア、Hyland Scaleスコア、D-12スコアのうち、有意な関連を示した指標は疾患特異的QOLを示すAQLQスコア ( $\beta$ =-0.40) と年齢 ( $\beta$ =-0.26) だけであり、気流制限の指標であるFEV<sub>1</sub> (L) は有意でなかった。

### D. 考察と結論

加齢に伴い有病率が増加する COPD において、その病状経過と予後を悪化させる急性増悪とそれによる入院に対する予測能力を有する因子の検討において、患者の主観的な健康状態を定量化した PROs の重要性が示唆された。患者の病状を呼吸機能以外の面からも多面的に評価することが、COPD に罹患する高齢者診療を改善するうえでどのように有意義であるかの検討を行う必要が生まれた。

安定期の気管支喘息患者における老年症候群の評価については、研究初年度は一部の横断的調査を検討したのみであり、症例の集積と経年的推移を通じた観察研究を継続する。

### E. 健康危険情報

なし。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Goda Y, Chen-Yoshikawa TF, Kusunose M, Hamaji M, Motoyama H, Hijiya K, Aoyama A, Date H. Late-onset chest wall abscess due to a biodegradable rib pin infection after lung transplantation. Gen Thorac Cardiovasc Surg. 2018;66:175-178.

2) Nishimura K, Nakamura S, Kusunose M, Nakayasu K, Sanda R, Hasegawa Y, Oga T. COMPARISON OF PATIENT-REPORTED OUTCOMES DURING ACUTE EXACERBATIONS OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE. BMJ Open Respir Res 2018; 5:e000305.

### 2. 学会発表

1) 西村浩一、楠瀬公章、三田亮：COPD患者を対象とした患者報告アウトカムおよび基本チェックリストの2年間の縦断データに関する研究-completerのみに限定した場合の検討。第28回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会。千葉。2018.11.10.

2) 楠瀬公章、千田一嘉、松井康素：当院ロコモフレイル専門外来を受診した高齢の慢性呼吸器疾患患者における呼吸困難とフレイルおよびサルコペニアとの関連の検討。第60回日本老年医学会学術集会。京都。2018.06.14.

3) Kusunose M, Frailty and patient-reported outcomes in subjects with chronic obstructive pulmonary disease. World Congress on COPD, Asthma and Lung Health. Osaka 2018.11.19.

## 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。