

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、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い。呼吸器内科では、これまで実施してきたコホート研究を発展させ、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。今回の研究では、各対象者において、初めて基本チェックリストへの回答が得られた時点をベースラインの評価と定義した。

これまでに実施したコホート研究では、2015年2月24日以後の6か月毎評価において、基本チェックリストが使用されていたので、今回の最初の研究参加者は、2015年2月24日にベースラインでの評価を受けたことになる。その後ベースラインでの評価を受けた141人を解析対象とした。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および多変量解析にて検討した。ベースラインでの検査結果の中で、①基本チェックリスト総スコア、②基本チェックリスト総スコアにより0から3を健常 (robust)、4から7をプレフレイル (prefrail)、8から25をフレイル (frail) としたフレイル分類、③COPD の予後予測能の指標としてよく知られている FEV<sub>1</sub> (1秒量)、④気流制限の重症度を示す GOLD 分類、に関して解析を行った。

ベースラインにおいて基本チェックリスト総スコアによるフレイルに関するスクリーニングの結果は、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。2023 年 1 月に可能な限りの最終観察時の状況および生存について調査した。最大で 95 か月まで観察され、その観察期間の平均は 54.5 か月、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。本解析の主目的であるフレイルおよび基本チェックリスト総スコアに関しては、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った。また、FEV<sub>1</sub>および GOLD 分類についての HR も統計学的に有意であった。引き続き多変量解析にて、フレイルと FEV<sub>1</sub>はどちらも統計学的に有意な予測因子であった。異なるベースラインの指標の比較を行いたい場合には、C-index の値がしばしば使用され、1.0 に近いほどリスク予測の性能が高いとされている。ベースラインでの 4つの指標に関する 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。

フレイル、プレフレイルおよび健常の 3つ群に分けた Kaplan-Meier 法による生存期間の比較では、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の間には、各々 p=0.004 と p=0.005 の有意差が認められた。プレフレイル群との比較はいずれも有意差は認められなかった。

フレイルも FEV<sub>1</sub> も、いずれも多変量解析で統計学的に有意であったが、どちらが予測因子として優れているかを明白に判断することは難しい。ベースラインにおける生理学的指標、血液検査の結果、患者報告アウトカム、栄養状態の指標など今回のコホートから収集された他のデータも含めたうえで、詳細な解析を加える必要がある。

#### 主任研究者

楠瀬 公章 国立長寿医療研究センター 呼吸器内科部 (医長)

#### 分担研究者

三田 亮 国立長寿医療研究センター 呼吸器内科部 (医師)

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)

森 美緒 国立長寿医療研究センター 呼吸器内科部 (医師)

#### 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 や運動耐用能が障害されていることが報告されている。しかし、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は、我々が知る限り、これまでほとんど報告されていなかった。

全ての臨床的指標は、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つ視点から検証されなければならない。この 3つ全ての視点が優れた万能な指標はきわめてまれであり、フレイルに関しても各々の視点からの検証が不可欠である。

2013 年から当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継続し

てきた。コホート研究が開始された初回の検討時に得た患者報告アウトカムの予後予測能に関しては既に報告した。2015年からは、このコホート研究に、基本チェックリストが組み入れられた。基本チェックリストの総スコアの算出によりフレイルを診断することが可能であるため、その時点をベースラインとしてコホート研究で得られた情報を整理すれば、フレイルと COPD における死亡および疾患進行に関する解析が可能となる。すなわち、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が可能である。予後予測能として、生命予後および COPD 急性増悪、COPD 急性増悪に起因する入院に関して、フレイルのリスク予測能を、イベント発症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検討した。なお、COPD 急性増悪、COPD 急性増悪に起因する入院についてのフレイルのリスク予測能の検討結果は分担研究報告書に記載した。

## 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  $FEV_1/FVC < 70\%$ 、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、包括的 quality of life の指標として 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。

## 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。

今回の研究では、各対象者において、初めて基本チェックリストへの回答が得られた時点ベースラインの評価と定義した。2015年2月24日以後の6か月毎評価において基本チェックリストが使用されたので、今回の最初の研究参加者は、2015年2月24日にベースラインでの評価を受けたことになる。その後ベースラインでの評価を受けた141人を今回の解析の対象とし、2023年1月に可能な限りの最終生存状況を調査した。

今回の検討では、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にて、①基本チェックリスト総スコア、②基本チェックリスト総スコアにより0から3を健常(robust)、4から7をプレフレイル(prefrail)、8から25をフレイル(frail)としたフレイル分類、③COPDの予後予測能の指標としてよく知られているFEV<sub>1</sub>(1秒量)、④気流制限の重症度を示す GOLD 分類、に関する解析を行った。つづいて、フレイル分類、性別、FEV<sub>1</sub>(1秒量)を説明変数とする多変量解析を行った。

### (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

今回は、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人を対象として、解析を行った。対象となった141人(男性130人)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。比較的重症の患者の参加が少なかった。基本チェックリスト総スコアによるフレイルに関するスクリーニングの結果は、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。

ベースラインでの評価を受けた 141 人を今回の解析の対象とし、2023 年 1 月に可能な限りの最終観察時の状況および生存について調査した。最大で 95 か月まで観察され、その観察期間の平均は 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。

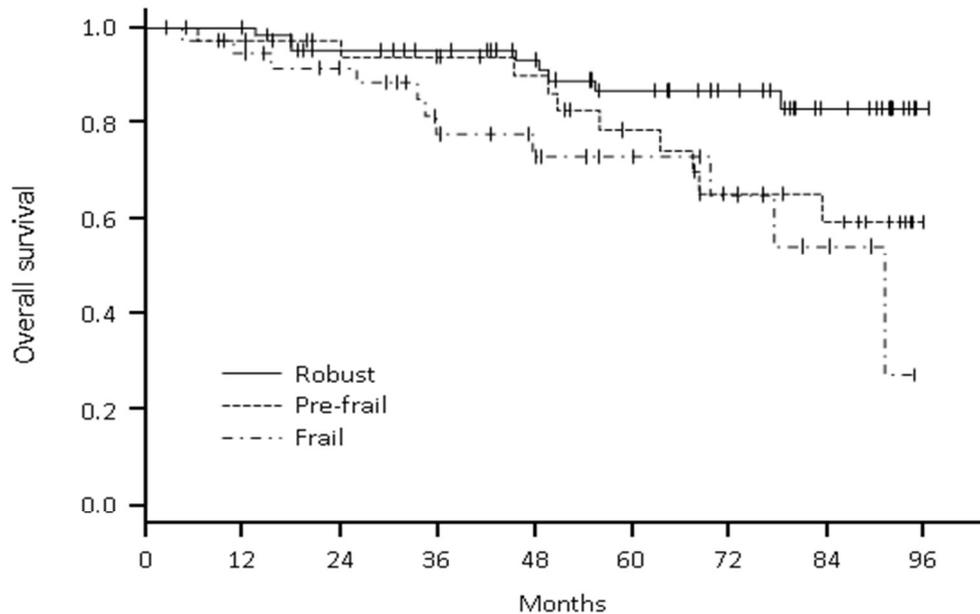
本解析の主目的であるフレイルに関し、Cox 比例ハザードモデルに基づく単変量解析でのハザード比(HR)は、統計学的に有意であった。多変量解析においても、健常 COPD 患者よりもフレイルを有する COPD 患者であること、そして FEV<sub>1</sub>(1 秒量)は、統計学的に有意なハザード比を示した。

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、Figure1 に示した。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	



Number at risk

—	67	64	57	53	46	37	29	16	1
- - -	36	35	29	27	24	18	12	10	0
- · -	38	34	29	21	16	11	8	4	0

Figure 1. Kaplan–Meier survival curves based on three strata  
(Frail, Prefrail and Robust) defined by Kihon Checklist Total Score.

#### 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。

データセットを整理完成し、フレイルに関する情報、および歴史的に COPD の予後予測能の代表的指標として知られている年齢、FEV<sub>1</sub> (1 秒量) および SGRQ 総スコアにおいて解析を行った。後 3 者の指標はいわば陽性コントロールとして解析を行ったものである。異なる指標の予後予測能を比較することは容易ではないが、Cox 比例ハザードモデルに基づく単変量解析では、C-index を比較するのがもっとも妥当と考えられる。フレイル、基本チェックリスト総スコアの C-index は、COPD の予後予測能に関する代表的指標とほぼ同様であったものの、それを大きく超えるものではなかった。多変量解析においても、フレイルは、FEV<sub>1</sub> (1 秒量) と同様に統計学的に有意な予測因子であったが、本研究からフレイルが FEV<sub>1</sub> (1 秒量) よりも優れているかどうかを明白に言及することは難しい。説明変数に今回用いなかった血液検査の結果、患者報告アウトカム、栄養状態の指標など収集されている他の指標を加えて再検討する必要がある。

COPD では、フレイルを伴う頻度が高いことはよく知られている。フレイルを伴う COPD 患者とフレイルを伴わない COPD 患者との間で、生命予後を比較した研究は、2011 年にイタリアのグループが初めて報告した。彼らの研究では、フレイルは Frailty Staging System (FSS) によって Clinical Frailty として評価し、12 年間での死亡率を COPD 患者についてフレイルの有無で比較し、有意な差が認められたと結論づけた。これに続き、2019 年には米国 the National Heart, Lung, and Blood Institute が実施した多施設大規模臨床試験である National Emphysema Treatment Trial (NETT) のデータの後解析の結果が発表された。フレイルを伴うこの試験の参加者は、プレフレイルまたはフレイルを伴わない参加者と比較すると、補正した HR は 1.4 で p 値は 0.07 であった。2020 年以後同様の課題についての研究が、欧米からいくつか報告されたが、われわれが知る限りではわが国での知見は報告されていない。欧米からのいくつかの報告を概観すると、フレイルを伴う COPD 患者ではフレイルを伴わない COPD 患者より生命予後が不良であると結論するものが優勢であると考えられるが、ここに考察するように、ベースラインで得られた指標の多くが有意な相関を示しているため、どの要因が最も強く生命予後に影響するかについて今後さらなる研究の積み重ねが求められる。

また、COPD を対象として、予後予測能を論じる場合、当然生命予後に関する予測能がもっとも重要と考えられ、COPD の重症度などとの関連において研究される機会が多いが、COPD 急性増悪に代表されるようなリスクの予測に関しても臨床的に重要な課題に位置づけられている。今回の検討では、COPD 急性増悪のリスク予測能およびそれに起因する入院の

リスク予測能についても検討を行い、この研究に関する分担研究として報告する。

E. 健康危険情報

「なし」

F. 研究発表

1. 論文発表

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.

2. 学会発表

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.

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