

## COPDにおける標準的外来治療は、health-related quality of lifeを改善させるかについての研究

クオリティ・オブ・ライフとは非常に包括的な概念でして、医学や医療の分野では健康関連QoL (Health-related Quality of Life) の用語が使用されます (スライド1)。これには様々な定義が提唱されておりますが、要約しますと、患者さんが毎日の生活をいかにエンジョイしているか、それが疾患によってどのように妨げられているかということになります。

これは妥当性、信頼性が確立された既存の質問票によって測定されます。



京都大学  
胸部疾患研究所講師  
西村 浩一

慢性疾患を対象として医療行為を行うこと、すなわち医療介入を行うことの目的は、生命の量及び質を改善させることであり、生命の量の改善とは生命予後の改善、生命の質の改善とは健康関連QoLの改善と考えられています (スライド2)。

### スライド1

Quality of Life(QoL)  
健康状態とは直接関係が乏しい、例えば経済状態、職業や住居などの要因が関与する包括的概念

健康関連QoL (Health-related Quality of Life, HRQoL)  
“疾患や治療により影響を受ける各個人の生活に関連する快適さと満足のレベル”  
“身体的・心理的・社会的な満足のレベル”  
“個人が欲求することと実行可能なことのギャップ”

Chronic Disease Research Institute  
Kyoto University

### スライド2

慢性疾患を対象として医療行為を行うこと  
即ち医療介入(intervention)の目的

定義：生命の量および質を改善させること

- ・生命の“量”の改善 ⇨ 生命予後の改善
- ・生命の“質”の改善 ⇨ 健康関連QoLの改善

特に・治癒が困難な場合  
・公的財源が使用されている場合

Chronic Disease Research Institute  
Kyoto University

COPD(慢性閉塞性肺疾患)とは肺気腫と慢性気管支炎に対する臨床病名で、1秒率や1秒量の低下で測定される長期間改善しない気流制限と定義されております (スライド3)。

北米では死因の第4位、就労不能の原因の第2位と非常に高頻度の疾患です。長期間の喫煙が唯一既知の原因であり、ヘビースモーカーの10ないし15%に発症することが知られています。高齢化と過去における喫煙率の増加を背景に我が国でも今後の増加が予測されています。

今回は、COPDの治療ガイドラインに示された、標準的な外来治療が健康関連QoLの改善をもたらしているかどうか、気流制限

### スライド3

COPD(Chronic obstructive pulmonary disease)

- ・肺気腫と慢性気管支炎に対する臨床病名
- ・定義“長期間改善しない気流制限”  
⇨ 1秒率(FEV<sub>1</sub>/FVC)や1秒量(FEV<sub>1</sub>)の低下
- ・北米では死因の第4位、就労不能の原因の第2位
- ・長期間の喫煙が原因 ⇨ 重喫煙者の10~15%に発症
- ・わが国でも今後の増加が予測  
⇨ 高齢化と過去における喫煙率の増加が背景
- ・欧米のガイドライン ⇨ 積極的な予防と医療介入

Chronic Disease Research Institute  
Kyoto University

### スライド4

【目的-1】

- ・COPDの治療管理ガイドラインに示された標準的外来治療が、健康関連QoLの改善をもたらしているか?
- ・気流制限の生理学的指標の改善が、健康関連QoLの改善に結びついているか?

Chronic Disease Research Institute  
Kyoto University

の生理学的指標の改善が健康関連QoLの改善に結びついているかどうかを検討することを目的としました(スライド4)。

同時に、疾患特異的な健康関連QoLの質問票であるChronic Respiratory Disease Questionnaire (CRQ)とジェネリックなQoL質問票であるNottingham Health Profileの各日本語版の反応性を検討すること、更に一般的な健康関連QoL評価方法と疾患特異的な健康関連QoL評価方法を比較することを目的としました(スライド5)。

スライド6に方法を示しましたが、COPDの患者さんの初診時、及び治療開始3ヶ月、6ヶ月、12ヶ月後におきましてNottingham Health ProfileとCRQの日本語版による健康関連QoLを調査し、肺機能検査で気流制限の生理学的指標を測定しました。対象患者さんは、初診時から抗コリン薬と $\beta_2$ 刺激薬吸入の薬物治療、さらに禁煙指導や運動療法の指導などの患者教育を受けました。

スライド7は検討開始前の対象選択基準ですが、新たに呼吸器専門外来を受診したCOPDの患者さんで、1秒率が0.7以下、喫煙歴が20 pack-years以上の患者さんを対象として、1年後の結果解析対象選択基準としましては、1年間の経過がCOPDとして合致するものとしてしました。

スライド8は一般的な健康関連QoL質問票でありますNottingham Health Profileを示しております。活力・痛み・感情・睡眠・社会機能・身体機能の6つのドメインからなる38の質問項目があり、それぞれに「はい」か「いいえ」で回答し、0から100のスコアで評価されます。

スライド5

**【目的-2】**

- 疾患特異的な健康関連QoLの質問票であるChronic Respiratory Disease Questionnaire (CRQ)と一般的な質問票であるNottingham Health Profile (NHP)の各日本語版の反応性 (responsiveness) を検討すること
- 一般的な健康関連QoL評価方法と疾患特異的な健康関連QoL評価方法を比較すること

Chest Disease Research Institute  
Kyoto University

スライド6

**【方法】**

- ① 初診時および治療開始3・6・12か月後  
(過去4週間には治療薬剤の変更がない時点において)
  - ・ Nottingham Health Profile (NHP) 日本語版
  - ・ Chronic Respiratory Disease Questionnaire (CRQ) 日本語版
  - ・ 肺機能検査 (吸入薬がある場合には吸入約10分後)
- ② 初診時より次ぎの標準的治療を開始
  - ・ 薬物療法 - 抗コリン薬と $\beta_2$ 刺激薬吸入  
必要に応じて経口または高用量吸入ステロイド薬
  - ・ 患者教育 - 禁煙指導や運動療法の指導など

Chest Disease Research Institute  
Kyoto University

スライド7

**【検討開始前対象選択基準】**

- ・ 新たに呼吸器専門外来に来院したCOPD
- ・ FEV<sub>1</sub>/FVC<0.7
- ・ 喫煙歴(>20 pack-years)
- ・ 3か月以内に急性悪化を示唆する病歴がない

**【結果解析対象選択基準】**

- ・ 過去1年間の経過がATSの基準のCOPDに合致
- ・ 過去1年間のbest FEV<sub>1</sub>/FVC<0.7
- ・ 継続的に治療を受け全ての検討成績が得られたもの

(FEV<sub>1</sub>/FVC=1秒率、ATS=アメリカ胸部学会)

Chest Disease Research Institute  
Kyoto University

スライド8

**NHP (The Nottingham Health Profile) 第1部**

- 現時点の状態を調査
- 調査票は38 items、6 domainsで構成
- 設問は、「はい」か「いいえ」で解答
- 0(問題点なし)から100(その区分のすべての設問に対して問題あり)までの点で評価

energy	3項目
pain	8項目
emotional reaction	9項目
sleep	5項目
social isolation	5項目
physical mobility	8項目

COPDにおける疾患特異的な健康関連QoLの調査票であるCRQは、呼吸困難、疲労感、感情機能、支配感の4つのドメインによる20の質問項目で構成されており、それぞれの各質問項目に対して7段階標記で回答するように作成されています(スライド9)。

スライド9

CRQ (Chronic Respiratory Disease Questionnaire)

- 過去2週間の状態を調査
- 調査票は 20 items、4 domains で構成
- dyspnea中の5項目は、各個人別にCOPDにより活動を制限された内容を挙げ、最も重要な6項目を医師が選び記入
- 各項目に対し、その程度(期間)を7段階で表記

dyspnea	5項目
fatigue	4項目
emotional function	7項目
mastery (the patient's feeling of control over the disease)	4項目

(Guyatt, et. al. Thorax 1987;42:773-778)

スライド10は、結果解析対象と1年間の間にドロップアウトした患者さんを比較して示しています。合計78人において結果を解析可能でした。平均年齢は66歳で、平均の1秒量は予測値に対して41%でした。36例は1年間に何らかの理由でドロップアウトしています。初診時のQoLの比較をしますと、NHPにおける睡眠や社会機能の障害、あるいはCRQにおける呼吸困難が強い患者さんの方がドロップアウトする傾向でした。

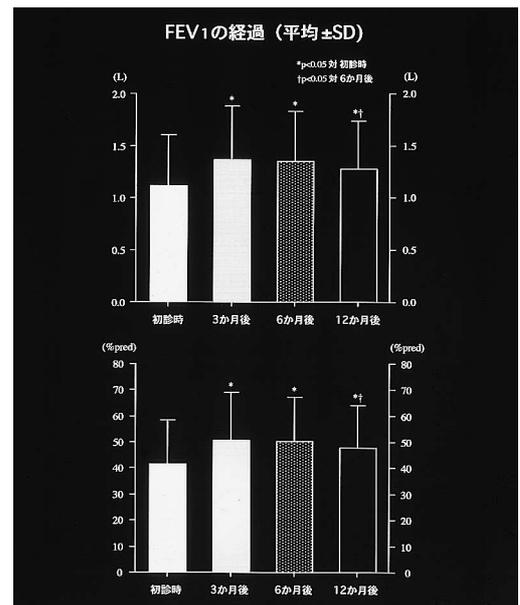
スライド11は、生理学的な気流制限の指標である1秒量の平均値を、初診時、3ヶ月、6ヶ月、12ヶ月後と比較しています。上段は1秒量のリットル(絶対値)、下段は予測値に対する%で示しています。3ヶ月、6ヶ月と比較しますと、やはり初診時より1秒量は有意に改善しますが、1年後の12ヶ月になりますと、経年変化の影響で初診時と1秒量は有意差は無くなります。

スライド10

結果解析対象とドロップアウト例との初診時における比較 (平均±SD)

	結果解析対象	ドロップアウト	p値
症例数	78	36	
性別 (男/女)	76 / 2	35 / 1	NS
年齢 (歳)	66.7 ± 7.9	72.8 ± 8.3	0.001
Current smoker (%)	37.2	38.9	NS
累積喫煙歴 (pack-years)	54.9 ± 30.8	63.2 ± 33.4	NS
FEV <sub>1</sub> (1秒量) (L)	1.12 ± 0.49	1.03 ± 0.47	NS
FEV <sub>1</sub> (1秒量) (%pred)	41.4 ± 17.2	41.2 ± 16.6	NS
FVC (努力肺活量) (L)	2.40 ± 0.78	2.09 ± 0.66	0.03
FVC (努力肺活量) (%pred)	64.3 ± 19.3	58.9 ± 15.8	NS
FEV <sub>1</sub> /FVC (1秒率) (%)	46.6 ± 12.3	48.2 ± 9.6	NS
NHP (0-100) (0=障害なし、100=障害大)			
"活力"	35.9 ± 35.9	44.4 ± 39.8	NS
"痛み"	19.4 ± 17.5	21.9 ± 25.8	NS
"感情"	23.2 ± 22.4	28.4 ± 24.8	NS
"睡眠"	30.8 ± 29.1	45.0 ± 29.6	0.01
"社会機能"	16.7 ± 23.3	29.4 ± 27.3	0.01
"身体機能"	21.3 ± 18.5	30.6 ± 24.7	NS
CRQ (スコア小=障害大)			
"呼吸困難" (5-35)	22.9 ± 6.1	25.6 ± 6.2	0.03
"疲労感" (4-28)	16.4 ± 5.5	17.7 ± 5.4	NS
"感情機能" (7-49)	31.3 ± 8.9	34.1 ± 9.9	NS
"支配感" (4-28)	17.6 ± 4.8	17.6 ± 3.9	NS

スライド11



スライド12は、ジェネリックな健康関連QoLでありますNHPの経過を平均値で示しております。初診時、3ヶ月、6ヶ月、12ヶ月と示していますが、全てのドメインで、3ヶ月、6ヶ月、12ヶ月におきまして、初診時より有意な改善を示しています。

スライド13は、COPDにおける疾患特異的な調査票であるCRQの経過を1年間で示し

ています。初診時、3ヶ月、6ヶ月、12ヶ月で比較すると、いずれも初診時と比べると3ヶ月以後では有意な改善が認められます。

このような1秒量のような生理学的な指標の変化と、一般的なQoLの調査票であるNHPのスコアの変化との間に、相関関係があるかを検討してみました(スライド14)。ごく僅かに、相関係数が0.3以下で有意となる部分がありますが、ほとんど有意な相関は認められません。

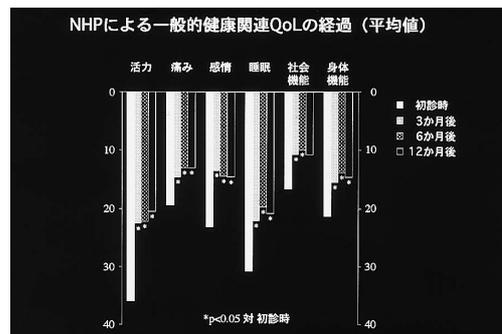
スライド15は疾患特異的なCRQの調査票とのスコアの変化の相関係数を見えています。1秒量や努力肺活量の変化と疾患特異的なQoLとの変化との相関は、相関係数が0.3から0.4といずれも有意にはなっています。相関はありますが、非常に弱い相関であると考えられます。

スライド16には結論を示しましたが、標準的な治療開始3ヶ月後には健康関連QoLは有意に改善し、その後安定しました。治療開始1年後においても、開始前と比較すると健康関連QoLの改善は有意でした。気流制限の生理学的指標の改善と、CRQで測定される疾患特異的健康関連QoLの改善との間の相関は大変弱く、NHPで測定される一般的なQoLの改善との間に、相関はほとんど認められませんでした。

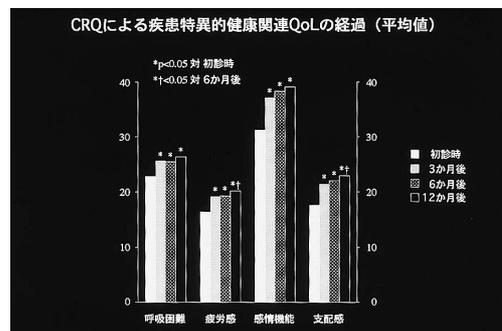
一般的健康関連QoL測定法であるNHPよりは、疾患特異的な測定法であるCRQにおける反応性の方が優れていると考えられました。生理学的指標の改善のみでは、健康関連QoLの改善を予測することは困難であり、健康関連QoLを直接評価する必要があると考えられました。

この研究において、健康関連QoLが改善を示しましたが、気流制限との改善は非常に相関が弱く、その他に推察される要因として

スライド12



スライド13



スライド14

生理学的指標の変化とNHPの変化との関係 (初診時と3か月後)

	Δ "活力" (energy)	Δ "痛み" (pain)	Δ "感情" (emotion)	Δ "睡眠" (sleep)	Δ "社会機能" (social)	Δ "身体機能" (physical)
AFEV <sub>1</sub> (1秒量) (L)	0.02	-0.16	0.03	-0.06	-0.05	-0.29 *
AFEV <sub>1</sub> (1秒量) (%pred)	0.02	-0.15	0.02	-0.06	-0.05	-0.28 *
ΔFVC (努力肺活量) (L)	-0.07	-0.07	0.09	-0.14	0.00	-0.17
ΔFVC (努力肺活量) (%pred)	-0.07	-0.06	0.08	-0.15	0.00	-0.17

Spearmanの順位相関係数 (Rs) (\*: p<0.05, その他はNS)

スライド15

生理学的指標の変化とCRQの変化との関係 (初診時と3か月後)

	Δ "呼吸困難" (dyspnea)	Δ "疲労感" (fatigue)	Δ "感情機能" (emotion)	Δ "支配感" (mastery)
AFEV <sub>1</sub> (1秒量) (L)	0.36 **	0.31 **	0.29 **	0.39 **
AFEV <sub>1</sub> (1秒量) (%pred)	0.34 **	0.30 **	0.29 **	0.38 **
ΔFVC (努力肺活量) (L)	0.36 **	0.33 **	0.29 *	0.39 **
ΔFVC (努力肺活量) (%pred)	0.35 **	0.33 **	0.30 **	0.39 **

Spearmanの順位相関係数 (Rs) (\*: p<0.05, \*\*: p<0.01)

スライド16

**【結論】**

- 標準的な治療開始3ヶ月後には健康関連QoLは有意に改善し、その後安定する。治療開始1年後においても、開始前と比較して健康関連QoLの改善は有意である。
- 気流制限の生理学的指標の改善と、CRQで測定される疾患特異的健康関連QoLの改善との間の相関はたいへん弱い(相関係数0.29~0.39)。また、NHPで測定される一般的健康関連QoLの改善との間には相関はほとんど認められない。
- 一般的健康関連QoL測定法であるNHPよりは、疾患特異的な測定法であるCRQにおける反応性の方が優れている。
- 生理学的指標の改善のみでは健康関連QoLの改善を予測することは困難であり、健康関連QoLを直接評価する必要がある。

は、患者に向けられた関心が健康関連QoLを改善させた可能性（これは一般にラベリング効果と呼ばれています）、運動療法の指導など、呼吸リハビリテーションに関連した効果、あるいは未知の薬剤効果、患者が医療供給者を喜ばせようとして質問票に回答した可能性、あるいは患者の努力の結果としてQoLの改善を自己暗示した可能性などが推察される要因として挙げられます（スライド17）。

今後の検討課題ですが、優れた反応性を有する一般的なQoL質問票の確立、更にコストの評価との組み合わせ、また異なる疾患におけるQoLの障害の内容や程度の比較、薬剤など特定の治療によるQoLの障害の改善効果、無作為抽出による多数の一般住民の回答の解析、更に異なる文化圏でのQoLの比較などが考えられました（スライド18）。

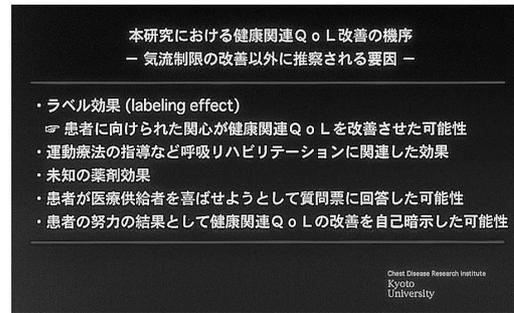
Q：大変印象的なご発表なんですけど、実は先程田淵先生がおっしゃいました今年のソサイエティ・フォー・メディカル・ディジション・メイキングというアメリカの国際学会でも、この部分がかかなりホットなディスカッションになっていました。従来は病気特異的なQoLというのは、例えばスケーリングとかスタンダード・ギャンプルとかを計ってありましたが、でも病気毎に比較しようとする、それでは到底だめだから、一般的な健康関連のQoLを作ろうということが今世界中でやられている。ところが、それとディシーズ・スペシク部分とのディスクレパンがあるから、いかにしてそこを、病気が計れるかを持っていかなきゃならないというのが、ホットな部分だったんですけど、今の先生のお話では、実際に慢性呼吸性肺疾患の人を見れば、その慢性呼吸性肺疾患の人用に作られたQoLがあれば、ちゃんと患者の病状を反映するけれども、一般的なものはほとんど反映しなかったというふうに捉えております。それとその差をどうやったら詰めれるというふうにお考えでしょうか。

A：QoLの評価には色々難しい問題があり、討論されております。横断面で見た検討と経時的な変化を見た検討では、当然質問票の特性によって違うわけですが、やはり反応性を見る場合にはディシーズ・スペシクなものよりも、ジェネリックなものは多少劣るといわれるのがわれわれの検討の結果です。世界で報告されています研究結果を見ましても、大体そのように考えられます。

ただジェネリックなQoL質問票にも、非常にたくさんのもので発表されておりまして、中には...例えばSF36などのように比較的良好な反応性を示している調査票もあります。

ただ翻訳の問題、許可の問題がありまして、全部の調査票が現在我が国で使えるというこ

#### スライド17

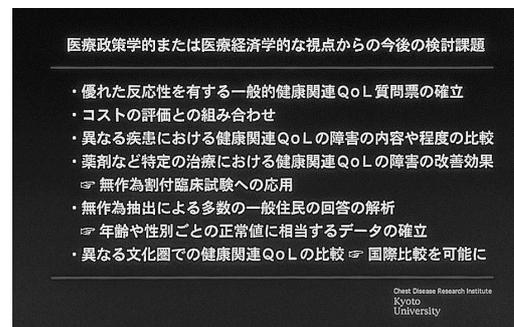


本研究における健康関連QoL改善の機序  
- 気流制限の改善以外に推察される要因 -

- ・ラベル効果 (labeling effect)
  - ☞ 患者に向けられた関心が健康関連QoLを改善させた可能性
- ・運動療法の指導など呼吸リハビリテーションに関連した効果
- ・未知の薬剤効果
- ・患者が医療供給者を喜ばせようとして質問票に回答した可能性
- ・患者の努力の結果として健康関連QoLの改善を自己暗示した可能性

Chest Disease Research Institute  
Kyoto University

#### スライド18



医療政策的または医療経済学的な視点からの今後の検討課題

- ・優れた反応性を有する一般的な健康関連QoL質問票の確立
- ・コストの評価との組み合わせ
- ・異なる疾患における健康関連QoLの障害の内容や程度の比較
- ・薬剤など特定の治療における健康関連QoLの障害の改善効果
  - ☞ 無作為抽出による多数の一般住民の回答の解析
- ・無作為抽出による多数の一般住民の回答の解析
  - ☞ 年齢や性別ごとの正常値に相当するデータの確立
- ・異なる文化圏での健康関連QoLの比較 ☞ 国際比較を可能に

Chest Disease Research Institute  
Kyoto University

とではありません。全ての調査票の日本語版が使えるわけではありませんので、わが国におきまして、ジェネリックなQoLの質問票を、何の目的で、どの質問票を使うべきかというのは、まだまだ今後の検討課題だと思いますけれども。

Q：ワンアームの変数型の臨床試験のような形のスタディデザインをなさったと思いましたが、フェイル（ドロップアウト）の定義をどういうふうになさったのかわからないんですけど、50%くらいの方がドロップアウトしたんですね。そのことについて、最初のエントリーのときに、インフォームドコンセントに関してどのようにしたのか...要するにクリニカル・トライアルに参加するときのエリジブル・クライアントに対してインフォームドコンセントを、きちんと最後まで見てくださいねとかいうふうなことにするコントロールを、どう行われたのかということ。それからクオリティ・オブ・ライフは、季節によってCOPDの関数が非常に変化するというんですけども、その点をどういうふうになさったのかということをお伺いしたいんですが。

A：初めの質問からお答えします。最初に言いましたようにこれはクリニカル・トライアルではございません。普通の専門外来にお見えになりました、新たに受診された患者（新患）さんを全て対象にしております。従って何がQoLを改善させたかにつきましては、この検討からは回答を得られません。ランダム化しておりませんので。この検討は全ての患者さんに対して、最初にQoLを測定して、あと3ヶ月6ヶ月とフォローアップしました。バーバル・インフォーム・コンセントをとっておりますけども、当然診療待ち時間の方がはるかに長いという現状ですから、質問票はすぐ記入できますので、厳密な意味でのリトン・インフォーム・コンセントはとっておりません。医療の中の一環として行ったと理解していただければありがたいですけれども。

従って患者さんがドロップアウトしている原因は、患者さんが病院に来たくない、来れないといった社会的要因の方が強いと推察されます。

それと2点目のご質問ですけれども、これは気管支喘息ではなく、COPDの患者さんですので、ほとんど季節的な変動はないというふうに考えられます。私どもで検討していますが、季節で見ましても差はございません。喘息ですと多少そのような要因も考慮しないといけないかと思いますが。

Q：クリニカル・トライアルではないということなんですが。最初にエントリーのときにデータを取って、それで半年なり1年間なりといったところで、もう一度クオリティ・オブ・ライフはどうですかということをご質問になっているわけですね。

A：そうです。3ヶ月、6ヶ月、12ヶ月と。QoLと同時に、生理学的な指標をチェックしているわけです。