

厚生労働科学研究費補助金

循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業

慢性閉塞性肺疾患（COPD）のスクリーニング
手法の改善に関する疫学研究
（H23-循環器等（生習）-一般-015）

平成24年度 総括研究報告書

研究代表者 小倉 剛

平成25（2013）年5月

はじめに

日本で実施された疫学研究、NICE Studyによると、慢性閉塞性肺疾患(COPD)の主たる原因は喫煙で、40歳以上での有病率は8.6%と推計されている。大部分は軽症例で、病識が無く重症化して初めて受療するものが多く、日本呼吸器学会や厚生労働省「COPDの早期発見・予防検討会」は、生活習慣病健診などを利用した効率的な早期発見方法とその後の適切な支援方法を検討する必要を提言している。

そこで本研究班では、過去に結核予防会と支部が人間ドック受診者を対象にIPAG-COPD質問票を用いて行ってきたCOPD共同研究での成果を基に、スクリーニング効率のさらなる向上を目指してIPAG-COPD質問票と簡易型肺機能測定機器(ハイ・チェッカー)の併用について検討している。本年度は2年目として、結核予防会本部と各支部が共同し、研究に同意を得た健診受診者を対象にIPAG-COPD質問票の回答とハイ・チェッカーによる肺機能検査値、及びスパイロメーターについてデータ収集を行った。さらに、種々の事業所健診で、質問票のハイリスク者に対してハイ・チェッカー検査を行い、1秒率70%未満のCOPD疑い例には専門医療機関で確定診断を受けるよう勧奨を行い、確定診断の受診率や確定診断率などについても予備的検証を行った。

これらの研究成果に基づいて感度・特異度の向上を図ると共に、特に40歳～50歳代については、本研究での調査成績を基に今後経年的調査を行えば、今まで見逃されがちであった多数のCOPD予備軍からの発症や軽症例の重症化についての予知的な情報の獲得や具体的な予防対策の立案などにも貢献しうると思われる。さらに社会的に広くスクリーニングの実績を上げるためには、COPDについての社会的な啓発活動が必要となるが、確定診断を目的に専門医療機関へ紹介した結果を解析することにより、その点についての具体的な検討課題を明らかにしうると期待され、呼吸器臨床面のみならず公衆衛生の面や医療資源の適正配分の面からも、今後の呼吸器疾患分野の医療政策に大きく貢献できるものと考えらる。

平成25年5月

一般財団法人 大阪府結核予防会・

結核予防会大阪府支部、顧問

研究代表者 小 倉 剛

目 次

I. 総括研究報告		
慢性閉塞性肺疾患(COPD)のスクリーニング手法の 改善に関する疫学研究	小倉 剛	----- 1
II. 分担研究報告		----- 7

I. 平成 24 年度総括研究報告

平成 24 年度厚生労働科学研究費補助金
(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業)
慢性閉塞性肺疾患 (COPD) のスクリーニング手法の改善に関する疫学研究
(H23-循環器等 (生習)-一般-015)

研究要旨

日本では40歳以上での慢性閉塞性肺疾患(COPD)の有病率は8.6%で、大部分は軽症例であるが未受診のまま重症化するものが多く、そのため、集団健診を利用したCOPDの効率的な早期発見が必要視されている。そこで、研究Ⅰでは、COPDの早期発見方法の確立をめざし、結核予防会と4か所の支部での人間ドック受診者を対象に、ドック健診でのスパイロメーターによる肺機能検査結果、及びIPAG-COPD質問票の回答結果と簡易型肺機能測定機器(ハイ・チェッカー)による肺機能検査結果の集積を図ってきた。現在、それらを基に感度・特異度の向上を図るための具体策や、今まで見逃されがちであった軽症COPD例やCOPDハイリスク群への早期介入策さらには長期的な疾病負担の低減などの面から提言を行うべくデータ解析を進めており、ハイ・チェッカー検査法の改良についても検討を開始した。

また、研究Ⅱでは、大阪府支部堺高島屋内診療所が行う種々の事業所健診において、研究Ⅰと同様な方法でスクリーニングされたCOPD疑い例に対し堺市内の国立病院機構近畿中央胸部疾患センターでの確定診断を勧奨し、COPDの早期発見に関わる問題点を検討した。

A. 研究組織

研究代表者

小倉 剛 一般財団法人大阪府結核予防会、
結核予防会大阪府支部 顧問

分担研究者

内村 和広	公益財団法人結核予防会結核 研究所 主任研究員	星野 齊之	公益財団法人結核予防会 第一健康相談所 診療部部长
工藤 翔二	公益財団法人結核予防会 複十字病院 院長	福地義之助	順天堂大学医学部呼吸器内科 客員教授
太田 睦子	公益財団法人岩手県予防医学協会 医療技術部生理機能検査課長	林 清二	独立行政法人国立病院機構 近畿中央胸部疾患センター 院長
土屋 俊晶	公益財団法人新潟県保健衛生センター 常務理事		研究事務局
南 貴博	公益財団法人福岡県結核予防会 福岡結核予防センター呼吸器内科部長	平井 治徳	(大阪府支部)
岡山 明	公益財団法人結核予防会 第一健康相談所 所長	杉本 倫	(結核予防会)
		村瀬 由宇	(結核予防会)

B. 目的

IPAG(International Primary Care Airways Group)が作成したCOPD質問票は、日本人の人間ドック受診者(11,166名)中、40歳以上の男女で、ROC曲線を用いた最適なカットオフ値(17点)を用いても、感度0.67、特異度0.75であった。感度を上げるためにカットオフ値を下げると、感度は改善するが特異度は低下し、偽陽性者が増加してしまう。また、年齢やP・Y(Pack・Year = 1日の喫煙本数×喫煙年数/20)、咳、痰、喘鳴などの自覚症状に関する質問の選択肢のスコアが高いので、年齢やP・Yが低く1秒率が低下しているCOPD予備群や、呼吸器症状が乏しい若年の軽症COPDの発見には、感度が低くなる可能性がある。そこで我々は、IPAG質問票を用いた集団健診や人間ドックでの調査成績に基づき、これまで質問票の質問項目、回答選択肢とそのスコアの修整による感度、特異度の改善を試みてきたが、調査対象集団によってその影響が異なり、現在まで汎用性があり感度・特異度の高い質問票の作成をするには至っていない。そこで本研究では、ハイ・チェッカーを併用することにより、質問票のみによるスクリーニングの問題点を克服できる可能性について検討を行っているところである。

簡易型測定機器の精度や有効性に関しては、海外では数種類の機器を比較検討した研究により、スクリーニングには十分な精度が確認されている。しかし、我が国で定着している集団健診のような場では多数の被検者全員に肺機能検査を適切に実施するには、場所的にも時間的にも困難が伴う。したがって本研究では、IPAG質問票を用いて、肺機能検査が必要な対象を適切にスクリーニングする方法を検討することとした。ハイ・チェッカーの効率的な検査体制および利用方法が確立すれば、集団健診における肺機能検査体制を標準化しうる可能性がある。

さらに本研究の一つの特徴は、COPD患者の大半を未診断の軽症例が占めている日本の現状に鑑み、集団健診を利用してCOPDの予備群や軽症患者を早期発見するという点にあり、将来的には、禁煙などの介入によるCOPDの発症や重症化の予防、あるいは肺機能検査値の推移と生命予後や要介護度との関連性などについて有用な情報を提供しうる可能性もある。

初年度はまず、IPAG-COPD質問票の各質問項目と選択肢について人間ドック受診者での解析を行った。また、集団健診受診者の協力を得て、ハイ・チェッカーの検査時にインストラクターが助言をすることで検査精度の向上を図れるか否かについて検討することとし、研究プロトコルの作成と研究実務者のための研修会を

実施した。

第2年度は、研究—Iでは、プロトコルに基づきIPAG質問票による自記式アンケート結果とハイ・チェッカーによる肺機能検査データの収集を行い、高齢層以外は予定数に達した。研究—IIでは、事業所健診で研究—Iに準じたプロトコルによりスクリーニングされたCOPD疑いの確定診断を進めた。

C. 対象と方法

1) 研究—Iのプロトコル

公益財団法人結核予防会本部と支部が共同し、人間ドックなどの健診で、スパイロメーターで肺機能を測定する受診者の同意を得て、IPAG質問票にハイ・チェッカーを併用した調査を実施する。

- ①実施場所：結核予防会第一健康相談所、及び岩手県支部、大阪府支部総合健診センター、新潟県支部、福岡県支部の計5施設(6箇所)の人間ドック施設。
- ②調査実施期間：平成24年1月1日～平成25年3月31日
- ③対象者：上記施設に於ける人間ドック等の受診者のうち本研究への参加に同意した者を対象にする。調査対象者の条件は、研究目的に応じ、以下の2集団とする。
 - A) 集団1：40～74歳の者(各年代(10歳きざみ)男女別に各500名、70～74歳は男女各250名、計3,500名)。
 - B) 集団2：ドック受診者では、喫煙率が低い可能性があり、対象者中のCOPDを有する者の人数が少なく、感度の検討は難しくなる可能性がある。よって、集団2として、40歳以上の男性喫煙者(現在および過去)1,000名を対象にして調査し、COPD患者のサンプル数を確保する。
- ④ハイ・チェッカーの検査手順：ハイ・チェッカーの検査に当たっては、事前に、(1)被検者が説明書を読んだのみでハイ・チェッカーで測定(説明書を読むだけで適切に検査が行えるか否かを検討するため)、(2)検査技師が付きそって簡単に指示しながらハイ・チェッカーで測定(検査技師が付けばより適切な検査結果が得られるか否かを検討するため)のいずれかの方法で検査を行い、検査成績に与える影響を検討したところ、(1)の方法では十分信頼に足る測定結果は得られないが、(2)の方法では、測定精度、信頼性が高まること明らかになった(23年度報告)。そこで、ハイ・チェッカーの検査には、(2)の方法を採用した。

⑤調査方法：事前の準備として、標準化したハイ・チェッカーの検査方法について、各施設の検査実施者(臨床検査技師)との打ち合わせと、調査同意書と調査結果記入用紙(別紙)の使用方法に関する説明を行った後に配布した。調査実施の手順は以下のとおりである。

- 1 人間ドック受付時に本研究の説明と研究に同意する意志の有無を文書で確認する。
- 2 自記式IPAG質問票の結果と選択肢の配点合計(スコア)を記入する。
- 3 通常のス파이ロメーターで測定した1秒量と努力性肺活量を記入する。
- 4 ハイチェッカーで測定した1秒量と6秒量を記入する。
- 5 調査への同意書は各施設で保管する。
- 6 結果を記入した調査結果記入用紙を、第一健康相談所に送付する。
- 7 第一健康相談所において入力を行う。
- 8 連結不可能な匿名化データを結核研究所に送り、同所において解析する。

ハイ・チェッカーを用いて測定する6秒量は、医学的には努力性肺活量に近いので、受診者の混乱をさけるために、調査協力者へは通知しないものとする。調査前に各施設に配布する備品等は以下のとおりとした。

- 1 ハイ・チェッカー 2個(1個は故障時予備)
- 2 マウスピース 1,000個
- 3 調査同意書 1,000枚
- 4 調査結果記入用紙 1,000枚

⑥分析方法：各調査対象者について、IPAG質問票の各質問の回答とスコア、ハイ・チェッカーの検査値、通常のス파이ロメーターによる検査値の3種類のデータを匿名化・解析可能な形で入手する。得られたデータを統計的に解析し、質問項目の取捨選択(各設問の水準の調整と、必要に応じて設問項目自体の削除)および最適な診断基準を探索する。具体的には、ス파이ロメトリーによる測定値を気流制限の診断基準として、気流制限のある群とない群の2群に分けて、IPAG質問票とハイ・チェッカーを組み合わせた様々なスクリーニング方法を仮定して、それぞれの感度と特異度を検討する。なお、解析は全データを対象とするもののほか、年齢・性などの因子で層別化した解析を行い、性・年齢層に応じた最適なスクリーニング方法の策定を図る。

⑦研究結果の社会への還元：研究の結果は日本呼吸器学会の総会等で発表するとともに、

各種の健康診断において本研究により確立した方法が導入されることにより、COPDの患者発見率が向上し、罹患早期からの介入を可能とし、COPDによる健康被害や社会的な負荷の軽減を達成する。

⑧倫理的側面と個人情報の管理について：各調査用紙は、匿名化してから、第一健康相談所に用紙を送付するので、入力及び解析時に個人の特特定ができないようにした。

2)マニュアル作成と進捗管理

本研究が多施設共同研究であり研究の質を担保するためマニュアル作成を行った。研究マニュアルは研究実施者が研究の目的を理解するとともに研究手順を確認できるよう、詳細に作成した。また調査に必要な帳票類もすべて記載した。さらにこれらを用いて研修会を実施して各地区の調査責任者を教育した。各地区では調査責任者が調査員を研修した。

更に研究実施準備状況を確認するため、中央事務局より調査体制が整った地区を直接訪問してテストランを実施して準備状況を確認して改善課題を指示した。改善を確認したうえで調査を実施可とした。

研究Ⅱのプロトコール(概要)

事業所健診受診者の同意を得て、研究Ⅰに準じて、IPAG質問票に回答を求め、スコアが17以上のハイリスク者でハイ・チェッカーの検査で1秒量/6秒量比が70%の者をスクリーニングし、近畿中央胸部疾患センターでの確定診断を勧奨する。

D. 結果

研究Ⅰ

表1にデータの収集状況を示した。受診者すべてを対象としたデータ収集では計3,078名のデータクリーニングが完了している。

集計対象となった集団での男性(1,627名)の喫煙率は27.9%で過去喫煙者の割合は46.6%であった。女性(1,451名)ではそれぞれ9.2%、12.5%であった。比較対象とした2010年国民健康栄養調査の男性32.2%、女性8.4%と比較して大きな差は見られなかった。

表1 年齢階級別データ収集状況

	一般受診者（年齢層）				計	男性喫煙者
	40-49	50-59	60-69	70-74		
男性	509	501	500	117	1627	618
(喫煙率)	(35.6%)	(33.5%)	(23.8%)	(14.5%)		
女性	501	490	381	79	1451	
(喫煙率)	(11.2%)	(10.0%)	(5.8%)	(2.5%)		
計	1010	991	881	196	3078	618

60歳以上の高齢者は人間ドックなどの呼吸機能を含む検査を受ける人数が少ないため、データ収集済み数が少なくなった。最終的には70歳以上を除くすべての年齢層で計画した標本数を確保する予定となっている。

表2 簡単な指示のもとに実施したハイ・チェッカーによる結果とスパイロメーターによる結果の比較

	全体	良好	やや良好	不良	Trend P
件数	3688	1068	1044	956	
簡易型呼吸機能測定装置					
1秒量 (ml)	2627	2833	2572	2325	<0.001
(スパイロ比)	(92.6%)	(97.7%)	(91.9%)	(83.9%)	<0.001
6秒量 (ml)	3294	3482	3217	3045	<0.001
(スパイロ比)	(92.0%)	(94.9%)	(90.9%)	(87.7%)	<0.001
1秒量/6秒量 (%)	79.8	82.0	80.6	79.0	0.087
(スパイロ比)	(100.7%)	(103.3%)	(101.4%)	(98.9%)	<0.001
スパイロメーター					
1秒量 (ml)	2838	2900	2799	2771	<0.001
努力性肺活量 (ml)	3582	3670	3539	3472	0.018
1秒率 (%)	79.2	79.4	79.6	79.8	0.157
相関係数					
1秒量	0.776	0.905	0.836	0.637	
6秒量	0.855	0.927	0.878	0.778	
1秒量/6秒量	0.370	0.643	0.381	0.225	

表2は簡単な指示のもとにハイ・チェッカー検査を行う際、測定実施者が被検者の検査実技を巧拙の程度により、良好群(28.9%)、やや良好(28.3%)、不良(25.9%)の3段階に区分して、スパイロメーターによる結果と比較したものである。

すべての受診者(3,688名)を対象とした解析では1秒量、6秒量(スパイロメーターでの努力性肺活量)はスパイロメーターと比較して92.6%、92.0%と低い傾向が見られたが、1秒率はほとんど同じ値が得られた。それぞれの相関係数を見ると1秒量は0.776で、6秒量は0.855と高く、1秒率は0.370であった。

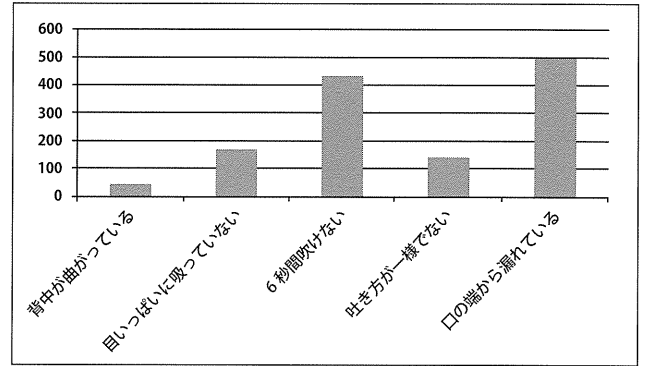
実技を良好と判定した1,068名について、1秒量、6秒量/努力性肺活量、1秒率を比較すると、1秒量、6秒量はそれぞれ97.7%、94.9%とほぼ変わらず、1秒率はハイ・チェッカーでは3%高く、相関係数は0.643であった。

同様に、やや良好と判定した1,044名の解析では1秒量は91.9%、6秒量が90.9%、相関係数は0.381であった。

不良と判定した956名では1秒量、6秒量は83%を超え、1秒率は98.9%となったが、相関係数は0.225と低値となった。

実技が不良と判定された理由をまとめたものが図1である。

図1 実技が不良と判定された理由



最も多かったのは両口角部から呼気が漏れることであり、マウスピースの形を改良する必要があると考えられた。

次いで、6秒間吹き続けられない、目いっぱい吸っていないなど、インストラクションに課題があると考えられた。

IPAG質問票のみを用いたときのROC曲線を図2に示した。やや上に凸だが、識別性は高い傾向が見られた。

図2 IPAG問診票によるROC曲線

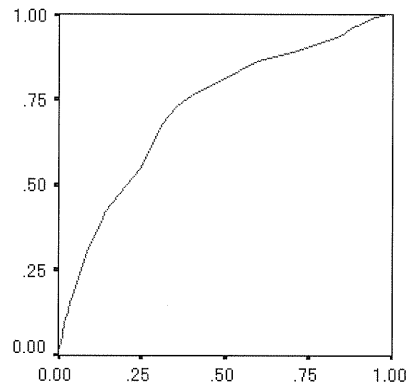


表3 IPAG問診票で17点とした場合の感度と特異度

	全体	非喫煙	過去喫煙	現在喫煙
感度	73.2%	52.2%	81.0%	76.8%
特異度	64.2%	71.2%	57.6%	59.3%

表3には現在使われているIPAG問診票のスクリーニング基準であるスコア：17点を用いた場合の喫煙状況別の感度と特異度を示した。非喫煙者ではスコアが低くて1秒率が低下していてもスクリーニングされない割合が高くなると考えられた。

更に図3にはカットオフを1秒量/6秒量比を0.70から0.78まで変化させた場合の感度・特異度を示した。感度・特異度共に高い値を示したのはカットオフ値を76%に設定したときであった。この値は女性では更に高い値にシフトしていた。

図4には1秒量/6秒量比によるROC曲線を示

した。ROC曲線は大きく上に凸であり、IPAG質問票を用いた場合より識別性が高いことが確認された。

図3 1秒量/6秒量比のカットオフ値を動かした場合の感度・特異度

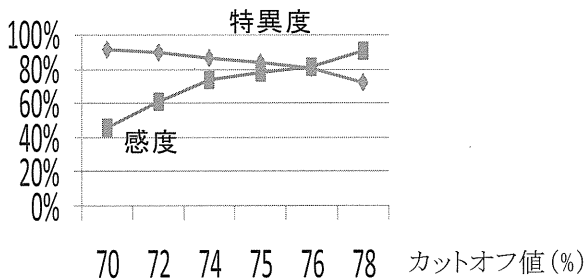


図4 1秒量/6秒量比のカットオフ値を動かした場合の感度・特異度

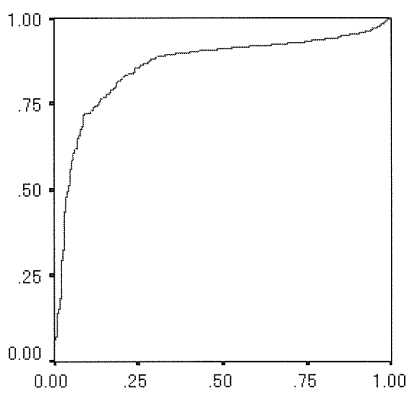


表4にはカットオフ値を75%に設定した場合、実技の巧拙度別に感度、特異度をまとめた。

表4 1秒量/6秒量比を75%に設定した場合

	全体	良好	やや良好	不良
感度	82.4%	86.6%	71.0%	73.7%
特異度	82.0%	90.8%	83.6%	71.0%

全体では82.4%、82.0%であり良好な結果が得られた。良好群では感度・特異度共に90%程度ときわめて良好であったが、やや良好群では感度が低めとなり、不良群では感度特異度共に低く、IPAG質問票と大きな違いは見られなかった。

研究一IIの結果

研究一IIでは、小規模事業所への出張健診での受診者を対象に、IPAG質問票の各選択肢の配点合計、スコアを直ちに算定し、17以上をハイリスク(HR)例として、ハイ・チェッカー検査を行った。1秒量/6秒量比(1秒率)が70%未満の気流制限例に対し、確定診断を目的に、堺市内の国立病院機構近畿中央胸部疾患センターへの受診勧奨を行い、紹介状を発行した。

調査期間(2012年7月13日~2013年3月29日)内に健診した804名の平均年齢は51.2歳で、68.9%が男性であった。質問票のスコアは4~28、平均14.5で、17以上のHR例は270名(33.6%)で、そのうち249名(92.2%)がハイ・チェッカー検査を受け、24名(9.6%)が気流制限例であった。上記期間内に、上記センターを受診した例数は11名(受診率45.8%)に止まっている。

全受診者を喫煙歴別に分け、ハイリスク例数、気流制限例数、それらの頻度、及びハイ・チェッカーによる1秒率の平均値を、表5に示した。

表5 喫煙歴別にみたハイリスク例、気流制限例、頻度と1秒率

喫煙歴(例数)	ハイリスク例数(頻度)	気流制限例		1秒率平均値
		被検数	例数(頻度)	
非喫煙(278)	72(25.9)	69	5(7.2)	59.2
既喫煙(225)	86(38.2)	83	6(7.2)	59.6
現喫煙(301)	112(37.2)	97	13(13.4)	65.7
計(804)	270(33.6)	249	24(9.6)	

全例中のハイリスク例の頻度は33.6%で、非喫煙群では低く、気流制限例の頻度は現喫煙群では13.4%と他の2群に比し高値であった。

11名の同センターの受診者については、胸部HRCT、通常のスパイロメーターと気管支拡張剤吸入による可逆性試験、IgE、RAST値などの検査が行われ、うち2名は健常例であったが、9名がCOPDと確定診断され(陽性的中率81.8%)、うち5名はI期、4名がII期と診断された。

E. 考察

研究一Iに関しては、予備調査に基づいて定めた説明内容を用いてハイ・チェッカーを用いた1秒量/6秒量比とスパイロメーターでの1秒率と比較検討したところ、被検者の検査実技が良好であった群では感度、特異度共に高い値を示したが、実技が悪くなると感度・特異度が低くなる傾向が見られた。全体では80%の感度、特異度が得られており、集団健診などの場で対象者が簡単な説明を受けて自己測定した値を用いるスクリーニング方法としては優れた方法と考えられる。一方スクリーニング効率は実技の巧拙度に強く依存しているので、良好群の割合を高めるためには、検査の仕方についてのインストラクションの方法や検査機器では特にマウスピースの改善をする必要があると考えられた。

研究一IIについては、限られたスペース、時間、費用、スタッフで行う一般事業所での健診の場では、ハイリスク例を効率よくスクリーニングし、速やかにかつ確実に確定診断を受けるよ

う手配する必要がある。今年度の経験では、IPAG質問票によるハイリスク例の発見頻度は33.5%で、我々が過去、4万例を超える人間ドック受診者で調査した結果と同程度であった。それらのほとんどがハイ・チェッカー検査を受け(92.2%)、気流制限例の発見頻度は9.6%であったが、この数値も上記の人間ドック受診者での頻度(9.4%)と同程度に低く、今後の検討課題となった。しかし、気流制限例の確定診断受診率は、現時点では、45.8%で、そのうち81.8%がCOPDであったことは、確定診断の受診勧奨を強化する必要性を強く示唆している。今後、未受診の理由などについて調査する予定である。

全体的には、平成25年3月ですべての実施設での調査を一旦終了した。詳細な準備を行った結果、これまでのところ特に大きな研究上の問題は発生しておらず順調にデータ収集が進んだ。

今後は計画したすべてのデータを用いた最終解析を実施して論文作成を行うと共に、見直し結果に基づく計測を再度実施して検査実技が良好である群の割合が増えることを確認したい。

F. 結論

第2年度で収集しクリーニングしたデータを基に簡易型肺機能測定機器：ハイ・チェッカーのCOPDスクリーニング効率を検討したところ約80%の感度、特異度を期待しうると考えられた。検査実技が良好であった群では更に高かったため、機器や操作手順を改善することで更に高いスクリーニング効率が期待できると考えられた。

G. 研究発表(関連領域)

1)小倉剛、谷藤一生、尾形英雄ら、COPDスクリーニングにおける質問票による問診と肺年齢測定の定義、呼吸 2012;31(561-569)

H. 知的所有権の取得情報

なし

Ⅱ. 平成24年度分担研究報告
該当なし

