

**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  
総括研究報告書**

**COPD に関する啓発と早期発見のための方策に関する研究**

研究代表者 井上 博雅 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科呼吸器内科学分野 教授

**研究要旨**

慢性閉塞性肺疾患（COPD）は予防と治療が可能な疾患であるが、本邦の COPD の推計患者数と治療患者数との間には大きな乖離がある。COPD の診断には呼吸機能検査が不可欠であるため、質問票によりスクリーニングを行い、疑われる症例に呼吸機能検査をすすめることが有用と考えられる。従来の質問票はやや複雑であり、近年米国で開発された COPD スクリーニング質問票 COPD-PS は簡単で分かりやすいが、日本人の cut-off 値は不明であり、海外で開発された質問票は日本の文化や生活様式との相違もある。本研究では、COPD の実態の把握、簡便な COPD スクリーニング質問票の開発と cut-off 値の設定、さらに COPD による疾病負担を明らかにすることを目的とした。初年度（平成 25 年度）は以下の様な結果を得た：平均的な日本人集団である福岡県久山町住民を対象とした住民健診での呼吸機能検査結果にもとづき、COPD 有病率の推定とともに、二次精密検診により正確な実態を調査した。質問票 COPD-PS 日本語版における日本人 cut-off 値を設定した。新規の COPD スクリーニング質問票の開発に着手した。COPD に関連した医療機関利用状況と医療費調査を行った。COPD スクリーニング質問票の普及は、COPD の早期発見と同時に COPD の認知度を高める可能性がある。

**研究分担者**

福田 敬	国立保健医療科学院研究情報支援研究センター 上席主任研究官
清原 裕	九州大学大学院医学研究院環境医学分野 教授
岩永 知秋	国立病院機構福岡病院 院長
松元幸一郎	九州大学病院呼吸器科 講師

**研究協力者**

一ノ瀬正和	東北大学大学院医学系研究科呼吸器内科学分野 教授
中西 洋一	九州大学大学院医学研究院附属胸部疾患研究施設 教授
大森 久光	熊本大学大学院生命科学研究部生体情報解析学分野 教授
寒川 卓哉	鹿児島大学病院呼吸器・ストレスセンター呼吸器内科 助教

**共同研究者**

郡山 千早	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科疫学・予防医学分野 准教授
宮原 広典	鹿児島厚生連健康管理センター 副所長
吉田 誠	国立病院機構福岡病院 統括診療部長
佃屋 剛	鹿児島大学病院救命救急センター 特任助教

**A. 研究目的**

慢性閉塞性肺疾患（COPD）は、タバコ	することにより生じる肺の炎症性疾患で
煙を主とする有害物質を長期に吸入曝露	ある。徐々に生じる労作時の息切れと慢

性の咳、痰を症状とし、呼吸機能検査で正常に復すことのない気流閉塞を示し、気流閉塞は進行性であるという特徴がある。2004年の世界保健機関（WHO）の調査では、COPDは死因の第4位（総死亡率の5.1%）に位置づけられており、今後も患者数は増加し、2020年には死因の第3位になると予想されている。一方、本邦における死因順位は、2012年度「厚生労働省人口動態調査」でみるとCOPDは死因の第9位に位置する。

本邦のCOPDの有病率を検討した2000年の大規模疫学調査“Nippon COPD Epidemiology study (NICE study)”では40歳以上の10.9%（男性16.4%、女性5.0%）に呼吸機能検査による気流閉塞（1秒量<70%）が認められ、問診票から喘息と推定される被験者を除き、日本人のCOPD有病率は8.6%、患者数は530万人と推定された。高齢化が進むわが国では、COPD患者数がさらに増加するとともに、治療や管理に関わる医療費の増大が懸念される。

COPDは予防と治療が可能な疾患である。しかし、NICE studyにおいて気流閉塞を認めた被験者の中でCOPDと診断されていた割合は9.4%にすぎず、2011年の患者調査でも実際に医療機関でCOPDの治療を受けた患者数は約22万人で、推計患者数530万人を大きく下回る。そのため、COPDであるにもかかわらず未受診あるいは診断されていない患者が相当数いることが示唆される。

COPDの診断には呼吸機能検査が不可欠であるが、国民全員にスパイロメトリーを実施することは困難なため、簡易問

診票によりスクリーニングを行い、COPDが疑われる場合に呼吸機能検査をすすめることが有用と考えられる。

これまでもCOPDスクリーニング質問票の検討はなされてきたが、従来のものは複雑であり普及するには問題点も多い。近年海外で開発されたCOPD-Population Screener (COPD-PS)は、簡単で非常に分かりやすい質問票で、米国での研究ではcut-off値が設定され、簡便で有用なスクリーニングツールと報告されている。しかし、医療機関受診者を対象とした米国の先行研究ではバイアスがあり、日本語版COPD-PSを用いた場合の日本人cut-off値は全く不明である。よって、既報のcut-off値を利用してこの質問票を日本に普及させるには問題があり、日本人のcut-off値を設定する必要がある。さらに、海外で開発された質問票は日本の文化や生活様式との相違もあるため、日本人を対象に新規のCOPDスクリーニング質問票を開発することも重要である。

福岡県久山町は年齢別人口構成と産業別就労人口比率が我が国の標準値とほぼ一致した状態が40年以上にわたって持続しており、平均的な日本人集団と考えられている。本研究者らは、平成20年から久山町における生活習慣病健診時に呼吸機能検査を行ってきた。

以上を背景として、本研究では、COPDに関する啓発と早期発見の方策に関する成果を目指して、COPDの実態の把握、簡便なCOPDスクリーニング質問票の開発とcut-off値の設定、さらにCOPDに関連した医療機関利用状況と医療費調査を行うことを目的とする。

## B. 研究方法

福岡県久山町住民を対象とした住民健診での呼吸機能検査結果にもとづいた COPD 有病率の推定（担当：松元、清原、井上）と二次精密検診による正確な実態調査（担当：松元、清原、岩永、中西、吉田）

平成 20 年 4 月 1 日の時点で久山町に住居登録している 40 歳以上の全住民に対し、久山町が住民健診の案内を行い、受診を希望した住民を対象とし、平成 20 年 6 月から同年 8 月末までの平日および日祭日に健診日を設定し、受診者を予約登録した。呼吸機能検査を健診スケジュールに組み入れ、呼吸機能障害（閉塞性障害、拘束性障害、混合性障害）を呈した受診者には二次精密医療機関（九州大学病院呼吸器内科、国立病院機構福岡東医療センター呼吸器内科）での気管支拡張薬吸入前後の呼吸機能検査を再評価する。平成 24 年度までに二次精密医療機関を受診した住民の二次精密検診データを収集し解析を行い、COPD 有病率を推定する。

質問票 COPD-PS 日本語版における日本人 cut-off 値の設定（担当：井上、寒川、佃屋）と新規の COPD スクリーニング質問票の開発（担当：井上、寒川、郡山、宮原、佃屋）、COPD 早期発見のマーカー探索（担当：一ノ瀬）

久山町に住居登録している 40 歳以上 80 歳未満の住民健診受診者で本研究に同意の得られた受診者を対象とする。登録期間は平成 24 年 6 月から平成 24 年 10 月とし、対象者は日本語版 COPD-PS 質問票に回答後に呼吸機能検査を受け、閉塞性

障害を呈した被験者はさらに気管支拡張薬吸入後に呼吸機能検査を再検した。気流閉塞と日本語版 COPD-PS 質問票回答結果を統計学的に解析し、日本人における日本語版 COPD-PS 質問票の cut-off 値を設定する。

本邦独自の COPD スクリーニング質問票原案作成のためのワーキンググループを設置し、独自の COPD スクリーニング質問票原案を作成する。対象者を医療機関受診者および健診受診者と設定し鹿児島大学病院および鹿児島厚生連健康管理センターにおいて本研究に関する臨床研究倫理審査申請を行う。独自の COPD スクリーニング質問票原案が完成し、両施設での臨床研究倫理審査申請が承認された後に被験者登録を開始する。

COPD の早期発見のためのマーカー探索を行うことを目的として、COPD 患者の血液、喀痰、呼気ガス、呼気凝縮液を収集し、解析する。

COPD に関連した医療機関利用状況、医療費調査と労働損失による疾病負担の解析（担当：福田、岩永、大森）

医療費調査と労働損失による疾病負担の解析に関しては、平成 23 年度厚生労働省患者調査および社会医療診療行為別調査の集計を用いて、COPD の治療にかかる年間医療費を推計する。直接費用として COPD および関連疾患についての年間医療費、間接費用として罹病費用（COPD および関連疾患に罹患していることにより、仕事や家事ができないことによる年間の労働損失）、死亡費用（COPD および関連疾患での早期死亡による労働損失）

を年間単位で推計する。

COPD 増悪時の医療機関利用状況の実態を明らかにするため、COPD 症例を登録し、増悪が身体活動性に及ぼす影響を観察するとともに、身体活動性と入院に至らない軽度の増悪頻度との関連を解析する。また、レセプトデータに基づいた COPD 医療機関利用状況について解析するため、COPD の効果的な予防・健康管理の推進のために医療保険者（協会けんぽ、健保組合、国民健康保険等）と企業及び地域住民との新たな仕組みづくりを目指したネットワークの構築に取り組む。

### （倫理面への配慮）

上記研究においては、研究対象者に対する人権擁護を尊重し、インフォームドコンセントに基づき遂行する。個人情報秘匿については、定められた倫理指針、倫理規定を遵守する。以下、主な関連研究の倫理委員会等の承認の課題名と承認年月日を示す。

・「久山町における生活習慣病の疫学調査」平成 21 年 8 月 10 日承認、平成 24 年 8 月 30 日承認 九州大学医系地区臨床研究倫理審査委員会

・「久山町における生活習慣病の疫学調査（多施設共同研究）」平成 22 年 7 月 8 日承認、平成 24 年 10 月 25 日承認 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科疫学研究等倫理委員会

・「COPD 啓発のための日本語版質問票の作成および COPD 症例の長期観察」平成 26 年 1 月 20 日承認 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科疫学研究等倫理委員会

・「COPD 急性増悪頻度に影響する因子の

探索研究」平成 25 年 11 月 20 日承認 国立病院機構福岡病院倫理審査委員会

・「COPD 急性増悪が身体活動性に及ぼす影響に関する観察研究」平成 26 年 3 月 19 日承認 国立病院機構福岡病院倫理審査委員会

・「呼吸機能および併存症に関する横断的・縦断的疫学研究」平成 24 年 4 月 4 日承認 熊本大学大学院生命科学研究部等疫学・一般研究倫理委員会

### C. 研究結果

研究 : COPD 有病率の推定

松元研究分担者、清原研究分担者、井上研究代表者、中西研究協力者は、平成 25 年度も久山町健診を継続するとともに、平成 20 年の久山町健診での COPD 有病率推定と二次精密検診データを解析した。九州大学で以前から行われていた久山町研究の一環として、平成 20 年に該当年齢総住民の 43.4% にあたる 2100 名の受診者で適切な呼吸機能検査データが得られた。そのうち 455 名で強制肺活量が 80% 未満または一秒率が 70% 未満のいずれかに該当した。それら受診者に上記の二次精査を勧める紹介状を渡し、平成 24 年末までに九州大学病院呼吸器科と国立病院機構福岡東医療センター呼吸器内科のいずれかを 190 名が受診した。そのうち 174 名の診療録を確認し、喘息 16 名、COPD が 67 名、気流閉塞変動の大きい COPD は 7 名と診断判定した。喘息の診断を受けた受診者で健診前に喘息と診断されていたのは 6 名（37.5%）、COPD および気流閉塞変動の大きい COPD と診断された受診者で健診前に COPD を診断されていたのは 13 名（17.5%）に過ぎず、多くが未診

断であった。残り 84 名は他の呼吸器疾患が 43 名、正常例が 41 名であった。なお、二次精査結果を解析できた 174 名と、解析できなかった 16 名および二次検診を受診しなかった 265 名を合わせた 281 名との 2 群で性別、喫煙の有無、年齢、健診での呼吸機能検査データに有意な差異はみられなかった。これらの結果から中高年住民における喘息、COPD、気流閉塞変動の大きい COPD の有病率は各々、2.0%、8.4%、0.9%と推計した。

#### 研究 Ⅰ：COPD 質問票の開発と早期発見マーカーの探索

井上研究代表者、寒川研究協力者、佃屋共同研究者は、質問票 COPD-PS 日本語版の日本人 cut-off 値を設定した。久山町住民で本研究の同意の得られた 2357 名の質問票 COPD-PS 日本語版に対する回答と呼吸機能検査データが得られた。気管支拡張薬使用前の呼吸機能検査で 1 秒率 < 70%を示したのは 263 名 (11.2%) であり、気管支拡張薬吸入後の呼吸機能検査でも気流閉塞 (AO: Airflow Obstruction) を認めたのは 153 名 (6.5%) であった。質問票 COPD-PS 日本語版のスコアは気流閉塞を呈した被験者 (AO 群) に高く平均スコアは非 AO 群で 2.4 に対し、AO 群で 3.9 であった。また、質問票 COPD-PS 日本語版スコアの非 AO 群と AO 群の ROC (Receiver Operating Characteristic) 曲線解析ではカットオフ値を 4 点とすると ROC 曲線下面積 0.70、感度 67.1%、特異度 72.9%、オッズ比 5.49 となり最も鑑別に有用であった。

井上研究代表者、寒川研究協力者、郡

山共同研究者、宮原共同研究者、佃屋共同研究者は、新規の COPD スクリーニング質問票の開発に着手した。まず、新たな COPD スクリーニング質問票の開発のためのワーキンググループを鹿児島大学に設置した。新 COPD 質問票原案作成のための概念定義域 (CD: Conceptual domain) として咳嗽、喀痰、機能面、呼吸困難、身体活動性、心の問題、個人の特性の 7 項目をあげて、これらの項目ごとに複数の質問文を作成した。被験者登録施設の施設認定基準として、呼吸機能検査が可能であり、1 秒率 < 70%では気管支拡張薬投与後に再検査が可能であること、COPD 診断が可能であることを条件とし、鹿児島厚生連健康管理センターおよび鹿児島大学病院呼吸器内科を登録施設とした。本研究に関する臨床研究倫理審査申請書を作成し、両施設の疫学研究倫理審査委員会の了承を得て被験者登録を開始こととなった。

一ノ瀬研究協力者は、早期発見のマーカー探索に着手し、COPD 患者では呼気中一酸化窒素 (NO: nitric oxide) 濃度が健康者と比較し有意に上昇すること、25-hydroxycholesterol (25-HC) レベルが COPD 気道における好中球炎症と関連することを報告した。

#### 研究 Ⅱ：COPD の医療費と疾病負担

福田研究分担者は、COPD の直接医療費用と間接医療費用を推計した。COPD 年間医療費は、直接費用を COPD 年間医療費 = (1 日当たり診療単価) × (年間延受療日数) = (1 日当たり診療単価) × (推計患者数) × (診療日数) で推計

し、入院と入院外に分けて算出した。年間医療費推計値は入院で男性 447.2 億円、女性 239.0 億円、外来（入院外）で男性 521.2 億円、女性 285.0 億円であった。間接費用は受療による生産性損失 = (1 日当たり所得) × (延受療日数) × (就業率)、受療以外の生産性損失 = (1 日当たり所得) × (総患者日数 - 受療日数) × (就業率) × (就業率低下) × (生産力係数) で推計した。受療による労働損失は男性 149.5 億円、女性 38.7 億円、受療日以外の労働損失は男性 271.1 億円、女性 75.5 億円であった。これら総費用の推計は 2746.6 億円であった。

岩永研究分担者と吉田共同研究者は、COPD 急性増悪前後における身体活動性の変化を観察することにより、急性増悪の早期発見や回復期における影響を医療機関利用状況とともに検討することを目的として、研究のプロトコール作成および試験実施体制を確立した。

大森研究協力者は、熊本県 H 町の協力のもと COPD に関する医療費分析のためのデータ解析（抽出済および新規抽出）をすすめた。職域に関しては、全国健康保険協会熊本支部の協力の了解を得て、平成 26 年度からの本調査の実施に向けて協議を行っている。また、「健康と生産性のマネジメント」の概念を取り入れた「コラボヘルス」の構築を目指し、研究協力候補の企業と調査に向けた協議を進めている。

#### D. 考察

久山町住民健診での呼吸機能検査結果に基づいた COPD の有病率を推定、二次

精密検診による正確な実態調査研究では、久山町中高年住民における喘息、COPD および気流閉塞変動の大きい COPD の有病率は各々 2.0%、8.4%、0.9% であり、3 つの合計は 11.3%、COPD および気流閉塞変動の大きい COPD を合わせた有病率は 9.3% であった。2000 年の NICE study では、40 歳以上の 10.9%（男性 16.4%、女性 5.0%）に呼吸機能検査による気流閉塞（1 秒率 < 70%）が認められ、問診票から喘息と推定される被験者を除き、日本人の COPD 有病率は 8.6% と推測された。さらに、NICE study において気流閉塞を認めた被験者の中で COPD と診断されていた割合は 9.4% にすぎず、本邦の COPD の推計患者数と治療患者数との間には大きな乖離が存在することが明らかになったが、近年における実態は把握されていなかった。本研究の調査結果は COPD 有病率 9.3% であり、やや高い有病率であるが、これは NICE study が実施されてから 8 年経過した時点で我々の調査が行われており、高齢化の進行により COPD の有病率がさらに上昇していることを示唆しているものと考えることができる。本研究の限界は、一つは健診に基づく調査研究であるため健診非受診者における各疾患の有病率が同様であるかどうか判らない点である。住民健診や人間ドックの受診者は、もともと健康な人々が多いうえに健康意識が高く、非受診者は逆の傾向を示すことが知られている。非受診者ではやや有病率が高い可能性は否定できない。

質問票 COPD-PS 日本語版における日本人 cut-off 値設定は 4 点が選択された。英語版 COPD-PS での cut-off 値は 5 点が推

奨されているが、久山町住民を対象とした本研究では cut-off 値を 5 点と設定すると ROC 曲線下面積 0.57、感度が 34.9%と低い値を示し、特異度は 79.3%であったが、オッズ比も 2.05 と低い値であった。今回の質問票 COPD-PS 日本語版と、すでに報告されている英語版の cut-off 値の不一致については、先行研究が病院受診患者ベースの研究のため病院に通院する患者が症状を強く訴える傾向にあり、一般住民を対象とした本研究結果より点数が高い方に偏った可能性がある。また質問 5 項目中の年齢と喫煙以外の息切れ、せき・たん、活動制限の 3 項目については国民性・人種差により日本人の COPD と乖離があった可能性が考えられた。本研究において気管支拡張薬吸入後の気流閉塞は 6.5%であり、NICE study で報告された本邦の COPD 推定有病率 8.6%に比べて低い値であった。本研究は久山町住民健診受診者のなかで、同意の得られた被験者を選択しており、選択バイアスが生じた可能性は否定できない。

独自の新しい COPD スクリーニング質問票の作成に関する研究では、COPD スクリーニング質問票案の開発のためのワーキンググループを設置し、7 項目の概念定義域に基づいた新しい COPD スクリーニング質問票原案を作成した。臨床研究倫理審査承認後に、被験者登録開始の研究環境が整った。

COPD 早期発見のマーカー探索では、COPD での気道炎症のマーカーとしての呼吸中 NO 濃度測定の有用性や、25-HC が COPD の気道における好中球炎症やリモデリングの進展に関与し、25-HC の制

御が COPD の新たな治療戦略につながる可能性が示唆された。

COPD に関連した医療機関利用状況 / 医療費調査と労働損失による疾病負担の解析については、「健康と生産性のマネジメント」の概念を取り入れた「コラボヘルス」の構築が、職域および地域において、COPD の効果的な予防・健康管理の推進に関する新たなしくみづくりにつながるものと考えられる。COPD 急性増悪前後の医療機関利用状況および症状、呼吸機能、身体活動量の観察に必要な準備が整備された。

COPD年間医療費は、平成23年度厚生労働省患者調査および社会医療診療行為別調査の集計表を用いて解析した。医療費が1492.5億円、労働損失が534.8億円と算出された。平成23年度患者調査は東日本大震災の影響により、宮城県の一部地域および福島県での調査が見合されたことから、これらの地域が含まれておらず過小推計となっている可能性がある。

## E. 結論

COPD に関する啓発と早期発見の方策に関する成果を目指して、COPD の実態の把握、簡便な COPD スクリーニング質問票の開発とその cut-off 値の設定、さらに COPD に関連した医療機関利用状況と医療費調査を行った。

平均的な日本人集団である福岡県久山町住民を対象とした住民健診と二次精密検診の結果では、COPD および気流閉塞変動の大きい COPD を合わせた有病率は 9.3%であった。質問票 COPD-PS 日本語版における日本人 cut-off 値設定は 4 点を選択した。また、独自の新しい COPD スクリー

ニング質問票の作成を開始した。最新の平成 23 年度厚生労働省患者調査データをもとにした COPD 年間医療費は、医療費が 1492.5 億円、労働損失が 534.8 億円と算出された。

COPD スクリーニング質問票の普及は、COPD の早期発見と同時に COPD の認知度を高める可能性があると考えられる。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1). Matsumoto K, Inoue H: Viral infections in asthma and COPD. *Respir Investig* 52(2):92-100, 2014
- 2). 近藤清貴, 水野圭子, 井上博雅: COPD 急性増悪. 診断と治療 内科救急のファーストタッチ 102 増: 234-238, 2014
- 3). Ichikawa T, Sugiura H, Koarai A, Kikuchi T, Hiramatsu M, Kawabata H, Akamatsu K, Hirano T, Nakanishi M, Matsunaga K, Minakata Y, Ichinose M: 25-Hydroxycholesterol promotes fibroblast-mediated tissue remodeling through NF-kB dependent pathway. *Exp Cell Res* 319(8):1176-1186, 2013
- 4). Hirano T, Matsunaga K, Sugiura H, Minakata Y, Koarai A, Akamatsu K, Ichikawa T, Furukawa K, Ichinose M: Relationship between alveolar

nitric oxide concentration in exhaled air and small airway function in COPD. *J Breath Res* 7(4): 046002, 2013

- 5). Yamaguchi M, Nakao M, Obata H, Ikeda H, Kanda T, Wang Q, Hara Y, Omori H, Ishihara Y: Application of the COOP/WONCA charts to aged patients with chronic obstructive pulmonary disease: a comparison between Japanese and Chinese populations: *BMC Public Health* 13:754-764, 2013
  - 6). 隈元朋洋, 寒川卓哉, 井上博雅: 慢性呼吸器疾患 ベッドサイドの運動負荷試験-実践と理論 呼吸器疾患と 6 分間歩行試験. *Lung Perspect* 21(2): 147-152, 2013
  - 7). 寒川卓哉, 井上博雅: COPD に伴う喀血. *日本医事新法* 4671:78-79, 2013
  - 8). 井上博雅: 喘息と COPD の合併を考える. *呼吸と循環* 61(10):895, 2013
- ### 2. 学会発表
- 1). Inoue H, Tsukuya G, Kumamoto T, Fukuyama S, Samukawa T, Kiyohara Y, Nakamura T, Crawford B, Ichinose M, Matsumoto K, Nakanishi Y, on behalf of the Hisayama Pulmonary Physiology Study Group: Validation of the COPD Screening Questionnaire



- (COPD-PS) and establishment of diagnostic cut-points in Japan .  
European Respiratory Society (ERS) International Congress 2013 ( 2013 年 9 月 ) Barcelona, Spain
- 2). Kikuchi T, Sugiura H, Ichikawa T, Koarai A, Ichinose M:  
Promotional effect of 27-hydroxycholesterol in the release of matrix metalloproteinases by lung fibroblasts. European Respiratory Society (ERS) International Congress 2013 ( 2013 年 9 月 ) Barcelona, Spain
- 3). Nanae S, Tonai K, Hamano S, Hirai H, Noda N, Nakano T, Fukuyama S, Matsumoto K, Takata S, Inoue H, Nakanishi Y:  
Prevalence of asthma, COPD, and COPD with variable airflow obstruction in a general Japanese population: The Hisayama Study. 18<sup>th</sup> Congress of the Asian Pacific Society of Respirology 2013 (2013 年 11 月) Yokohama

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### (予定を含む)

1. 特許取得  
該当なし
2. 実用新案登録  
該当なし
3. その他  
なし