

**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
分担研究報告書**

COPD増悪が身体活動性に及ぼす影響に関する観察研究

研究分担者 岩永 知秋 国立病院機構福岡病院 院長

研究要旨

慢性閉塞性肺疾患（COPD）増悪が身体活動性に及ぼす影響を観察することを目的とした臨床研究において、予定されていた計画を遂行し、以下のような成果を得た。臨床試験のプロトコールを作成し、デザイン、必要症例数及び評価項目を設定した。施設の実施体制を整備し、実施可能な症例数を十分に検討した上で、倫理委員会による審査を終了し承認を得た。症例の登録および観察研究は次年度（平成26年度）からの開始を予定している。

また、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後方視的に検討する研究の実施を計画した。

共同研究者 吉田 誠 国立病院機構福岡病院 統括診療部長

A．研究目的

慢性閉塞性肺疾患（COPD）の増悪とは、息切れの増加、膿性痰の出現、胸部不快感・違和感の出現あるいは増強などを認め、安定期の治療の変更あるいは追加が必要となる状態である。増悪は、患者のQOLや呼吸機能を低下させ、生命予後を悪化させるが、増悪から回復後も呼吸機能や身体活動性が増悪前のレベルまで完全には回復せず、生命予後の悪化因子であることも報告されている。COPDの病期（呼吸機能）や前年の増悪回数などが増悪の危険因子として報告されており、近年、身体活動性の低下がCOPD増悪による入院や生命予後の危険因子となることも報告されている。

しかし、COPD増悪発症前の身体活動性の変化を観察した研究報告はないため、増悪前後の身体活動量の変化を明らかにする必要がある。研究結果は、増悪の早期発見に有用な情報を提供することが期待される。また、増悪の早期発見により早期治療介入が可能になれば、医療費や労働損失による経済的疾患費用の軽減にも役立つ可能性も期待される。

近年の研究から、入院に至らない軽度の増悪であっても予後悪化の危険因子である可能性が注目されてきている。しかし、これま

でに軽度の増悪と身体活動性との関連については明らかではない。

B．研究方法

COPDの診断で国立病院機構福岡病院内科外来に通院中患者を対象に、増悪前後の身体活動性・症状・呼吸機能の変化を、登録時から連続6ヶ月間観察する。調査スケジュールの概要は下表を参照。

	項目	登録時	安定期	増悪時	終了時
背景因子	在宅酸素療法・NPPV	○		○	○
	併存症（心不全、不整脈、抑鬱）	○			
	増悪歴	○			
症状	CAT スコア（質問票）		→		→
身体活動性	3次元加速度計による身体活動量		→		→
呼吸機能	SpO2		→		→
	呼吸機能（FVC、FEV1）		→		→
増悪の経過	入院までの日数			○	
	回復までの日数			○	

(倫理面への配慮)

本研究の関係者は「世界医師会ヘルシンキ宣言」および「臨床研究に関する倫理指針」を遵守する。

研究責任医師又は研究担当医師は、患者が本研究に参加するかどうかを意思決定するために、説明文書を用いて十分説明し、本研究への参加について自由意思による同意を患者本人から文書で得る。

本研究に関わる関係者は、患者の個人情報保護について適応される法令、条例等を遵守する。研究責任医師及び研究担当医師は、症例報告書及びアンケート等を当該医療機関外に提供する際には、連結可能匿名化を行う。実施医療機関外の者が、患者を特定できる情報は記載しない。

主任研究者等が研究で得られた情報を公表する際には、患者が特定できないよう十分に配慮して行う。さらに、本臨床研究終了後、本研究のデータを利用する場合には、主任研究者等は患者が特定できないよう十分に配慮するとともに、あらかじめ計画書等を作成し、目的、利用方法等を明確にする。

C. 研究結果 および D. 考察

平成25年度は、COPD増悪前後の変化を症状、呼吸機能、身体活動量で観察するためのプロトコールを作成し、倫理委員会の審査、測定機器および解析用ソフト、オフライン専用のPC等の準備を完了し、平成26年度の症例集積に必要な準備を全て完了した。

さらに、身体活動性と増悪頻度の関連を診療録から後方視的に検討する研究を計画し、次年度の実施を予定した。

E. 結論

本年度は、COPD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、増悪の早期発見や回復期における影響を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の確立を終了した。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

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

試験実施計画書

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

<厚生労働省科学研究分担研究>

研究責任者

吉田 誠

国立病院機構福岡病院 統括診療部長

目次

1. 研究の目的
2. 背景
3. 研究対象
4. 説明と同意
5. 調査計画
6. 評価項目
7. 中止基準
8. 試験期間
9. 実施施設
10. 研究計画書の変更等
11. 新たな情報提供
12. 研究全体の終了又は中止・中断
13. 記録等の保存
14. 研究組織
15. 研究成果の発表
16. 参考文献

1 研究の目的： COPD 増悪前、増悪時および増悪後の身体活動性、症状、呼吸機能の変化を連続的に観察し、急性増悪がこれらの因子に及ぼす影響を検討する。

2 背景

COPD の急性増悪は、回復後も呼吸機能や身体活動性が増悪前のレベルまで完全には回復せず(1, 2, 3, 4)、生命予後悪化因子であることも報告されている(5)。COPD の病期(呼吸機能)や前年の増悪回数などが急性増悪の危険因子として報告されている(6, 7, 8, 9)。近年、身体活動性の低下が急性増悪の危

険因子となることも報告されている(10)。しかし、急性増悪発症前の身体活動性の変化を観察した研究報告はないため、本研究を計画した。

本研究は、安定期の COPD 患者を対象とし、急性増悪前後の身体活動性、症状、呼吸機能の変化を観察することを目的しており、研究結果は COPD 患者の長期管理、特に急性増悪の早期発見や早期介入を含む治療方針決定に有用と考えられる。

3 研究対象

3.1 選択基準

下記の基準をすべて満たした症例を本研究の対象とする。

- (1) COPD と診断された患者
- (2) 40 歳以上の患者
- (3) 過去 12 ヶ月に COPD の急性増悪があった患者
- (4) 国立病院機構福岡病院外来通院中または入院中の患者
- (5) 文書により本人の同意が得られた患者

3.2 除外基準

下記のいずれかの項目に該当する症例は本研究から除外する。

- (1) 質問票への回答が困難な患者
- (2) 3次元加速度計装着が困難な患者
- (3) 2 ヶ月以内に COPD の急性増悪があった患者
- (4) 呼吸不全以外の理由で身体活動性が低下している患者
- (5) そのほか、試験担当医師が不適当と判断した患者

4 説明と同意

研究担当医師は、登録前に別紙の本研究用の同意説明文書に基づき、本研究の意義、目的、方法、予想される結果、被検者が被る可能性のある不利益について十分に説明し、同意文書に自由意思による被検者の同意を取得する。同意取得前に、被検者が質問する機会と研究に参加するか否かを判断するのに十分な時間を与える。説明を行った研究担当

医師ならびに被検者は、説明文書の内容を十分に理解した上で、別紙の本研究専用の同意書に記名捺印又は署名及び日付(説明日、同意取得日)を記載する。同意書は同一の内容で2部作成し、各々に署名及び日付を記載して一部は被検者に手渡し、もう一部はカルテに保管する。対象患者は、自らが与えた同意について、いつでも不利益を受けることなく口頭あるいは文書により撤回することができる。又、代理人による撤回も可とする。

本研究実施中に関する説明は以下の内容を含むものとする。

- (1) 観察研究について
- (2) 研究の目的
- (3) 研究の方法(使用する質問票や装着する機器について)
- (4) 同意の任意性と撤回の自由について
- (5) 研究の中止について
- (6) 研究に関する情報について
- (7) 医療費の負担
- (8) 本臨床研究が研究を伴うこと
- (9) 本臨床研究から得られた研究成果を公表する場合にも、被検者のプライバシーは保護されること

5 調査計画

5.1 調査時期:

安定期に登録を行ってから、連続6ヶ月間

5.2 調査項目

5.2.1 背景因子

在宅酸素療法(HOT)、在宅非侵襲的陽圧換気療法(在宅NPPV)
併存症(心不全、不整脈、抑鬱)
増悪歴(登録前24ヶ月間)

5.2.2 症状: CAT(11、別紙参照)

5.2.3 身体活動性: 3次元加速度計による身体活動量

5.2.4 呼吸機能

経皮的酸素飽和度(SpO₂)
電子スパイロメーターによる呼吸機能検査(FVC、FEV₁)

5.2.5 増悪前後の経過

症状増悪から入院又は予定外受診までの日数

入院又は予定外受診から回復までの日数

5.3 調査スケジュール

	項目	登録時	安定期	増悪時	終了時
背景因子	在宅酸素療法・NPPV	○		○	○
	併存症(心不全、不整脈、抑鬱)	○			
	増悪歴	○			
症状	CATスコア(質問票)		→		
身体活動性	3次元加速度計による身体活動量		→		
呼吸機能	SpO ₂		→		
	呼吸機能(FVC、FEV ₁)		→		
増悪の経過	入院までの日数			○	
	回復までの日数			○	

6 評価項目

6.1 主要評価項目: COPD急性増悪前の症状、身体活動性、呼吸機能の変化

6.2 副次評価項目: COPD急性増悪後の症状、身体活動性、呼吸機能の変化

7 中止基準

- (1) 患者が本臨床研究から離脱を希望した場合。
- (2) 調査期間中に除外基準(4)に当てはまる事象が発生した場合。
- (3) その他の理由により研究継続が不適当と判断した場合。

8 試験期間: 承認日より1年間

9 実施施設:福岡病院 内科(外来および病棟)

10 研究計画書の変更等

試験実施計画書は、研究代表者と研究事務局との事前の合意及び本学の臨床試験審査委員会（IRB）の事前の審査に基づく文書による承諾を得なければ、変更してはならない。ただし、被検者の緊急の危険を回避するためのものであるなど、医療上やむを得ないものである場合、研究の事務的事項のみに関する変更である場合には、この限りではない。

11 新たな情報の提供

研究代表者又は研究事務局は、被検者の安全に悪影響を及ぼし、研究の実施に影響を与え、又は研究継続に関する臨床試験審査委員会（IRB）の承認を変更する可能性のある情報を入手した場合、研究に関与する全ての研究担当医師に速やかに通知する。

研究代表者又は研究事務局は、同意説明文書を改訂する必要があると認めた時は、速やかに当該情報に基づき説明文書を改訂し、臨床試験審査委員会（IRB）の承認を得る。

12 研究全体の終了又は中止・中断

12.1 研究の一部及び全体の中止又は中断

研究代表者は研究継続が困難になると思われる事由が発生した場合、本研究を中止することができる。

12.2 研究の終了

研究代表者は研究終了後、研究機関の長に研究が終了した旨を通知する。

13 記録等の保存

13.1 記録の保存

研究代表者は、本研究で使用した文書及び電子的記録を研究終了後少なくとも5年間は保存しなければならない。

13.2 研究成績の使用

本研究に関する全ての情報は機密扱いとする。研究担当医師は研究代表者及び研究責任者から事前承諾を得ない限り、

当該情報を当該研究の目的のみに使用し、他の目的には使用しない。

14 研究組織

研究代表者：

吉田 誠（福岡病院 統括診療部長）

研究分担者：

岩永知秋（福岡病院 院長）

下田照文（福岡病院 臨床研究部長）

野上裕子（福岡病院 呼吸器科部長）

岸川禮子（福岡病院アレルギー科医長）

古森雅志（福岡病院 内科医長）

石松明子（福岡病院 内科医師）

今岡通蔵（福岡病院アレルギー科医師）

プロトコール作成者：

吉田 誠（福岡病院 統括診療部長）

15 研究成果の発表

有力な国内、国際学会において研究成果を発表する。また学会発表の内容は論文としてまとめて、適切な専門雑誌に投稿する。

16 参考文献

1. Donaldson GC et al. *Thorax* 57:847-852, 2002
2. Kanner RE et al. *AJRCCM* 164:358-364, 2001
3. Spencer S et al. *Eur Respir J* 23:698-702, 2004
4. Seemungal TA et al. *AJRCCM* 157:1418-1422, 1998
5. Soler-Cataluna JJ et al. *Thorax* 60:925-931, 2005
6. Burge PS et al. *BMJ* 320:1297-1303, 2000
7. Seemungal et al. *AJRCCM* 157:1418-1422, 1998
8. Hurst JR et al. *N Engl J Med* 363:1128-1138, 2010
9. Mackay AJ et al. *AJRCCM* 185:1218-24, 2012
10. Garcia-Rio F et al. *Chest* 142: 338, 2012
11. Jones PW et al. *Eur Respir J* 34:648-654, 2009

17 CAT (COPD assessment test) 質問票

あなたのお名前: _____ 今日の日付: _____

あなたのCOPD(慢性閉塞性肺疾患)の状態は、いかがですか? COPDアセスメントテスト(CAT)をやってみましょう!

この質問票は、COPD(慢性閉塞性肺疾患)の状態が健康と日常生活にどのような影響を与えているか、あなたご自身と主治医の先生が知り、共有するものです。このテストによって、今のCOPDの状態を的確に先生に伝えられ、またテストの点数によって、あなたの状態により合った治療を行うことができるようになります。

下記の各項目に対して、あなたの現在の状態を最も適切に表している所に「」印を記入してください。各項目に対して、回答は1つのみ選択してください。

例: 私は、とても楽しい ① ② ③ ④ ⑤ 私はとても悲しい

項目	0	1	2	3	4	5	点数
まったく咳が出ない	<input type="radio"/>						
いつも咳が出ている	<input type="radio"/>						
まったく痰がつかまった感じがしない	<input type="radio"/>						
いつも痰がつかまっている感じがする	<input type="radio"/>						
まったく息苦しくない	<input type="radio"/>						
非常に息苦しい	<input type="radio"/>						
坂や階段を上っても、息切れがしない	<input type="radio"/>						
坂や階段を上ると、非常に息切れがする	<input type="radio"/>						
家での普段の生活が制限されることはない	<input type="radio"/>						
家での普段の生活が非常に制限される	<input type="radio"/>						
肺の状態を気にせずに、外出できる	<input type="radio"/>						
肺の状態が気になって、外出できない	<input type="radio"/>						
よく眠れる	<input type="radio"/>						
肺の状態が気になって、よく眠れない	<input type="radio"/>						
とても元気だ	<input type="radio"/>						
まったく元気がない	<input type="radio"/>						

記入後は、先生にお渡しください。 総合点

18 同意説明文書

臨床研究に御協力いただく患者さまへ

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

1. はじめに

この説明文書は、あなたにこの臨床試験の内容を正しく理解していただき、あなたの自由な意思のもとづいて参加するかどうかを判断していただくためのものです。この説明文書をお読みにになり、担当医からの説明を聞かれた後、この試験に参加するかどうかを決めて下さい。たとえ参加されなくても今後の治療に不利益になることはありません。又、不明な点があれば気軽に質問して下さい。

2. 観察研究について

福岡病院では最新の治療を患者さんに提供するために病気の特性を研究し、診断や治療の改

善に努めています。診断や治療に役立てるためにある病気の患者さんの病状や経過を調査する臨床研究を一般に「観察研究」と言います。その一つとしてあなたのような COPD(慢性閉塞性肺疾患)の患者さんを対照に、COPD の患者さんが一時的に病状の重くなる「急性増悪」を起こす前に症状や活動性(運動量)に変化がないか、そして「急性増悪」から回復するときの症状や身体活動性がどのように改善していくのかを観察する研究を計画いたしました。あなたは現在 COPD の診断で当院に通院中ですので、この研究にご協力していただくことをお願いします。

3. 研究の目的

COPD は、喫煙などの影響で咳・痰・息切れが持続する慢性の病気です。COPD の患者さんは、感染や心不全などが原因で、普段よりもこれらの症状や呼吸状態が一時的に悪化する「急性増悪」を起こすことや、治療で「急性増悪」から回復した後に症状や呼吸状態が完全に元に戻らないことが多いことがわかっています。

しかし、COPD さんが急性増悪を起こす前の症状や身体活動性の変化の様子は、まだよくわかっていません。そこで、福岡病院に通院中の COPD の患者さんが「急性増悪」を起こす前から継続的に症状や身体活動性を観察する研究を計画しました。

4. 研究の方法

研究への参加にご同意頂きましたら、症状アンケートにお答えいただき、経皮的酸素飽和度 (SpO2: 指に挟んで酸素の値を%で表示する測定器「パルスオキシメーター」を使用します) を測定いたします。6ヶ月以内に呼吸機能を測定していない方は、検査室で呼吸機能検査も受けて頂きます。症状日記とパルスオキシメーターをお渡しいたしますので、症状と SpO2 の記録を毎日お願いいたします。電子スパイロメーター(肺機能測定器)も毎日測定を行っていただきます(日記への記録は不要です)。3次元加速度計(歩数計)は、お渡しするときに装着の方法をご説明いたしますので毎日装着して下さい。症状日記、電子スパイロメーター、歩数計は来院される時に必ず持ってきて下さい。

「急性増悪」で外来受診や入院をされたとき

にも、症状日記、SpO₂、呼吸機能、身体活動性は可能な限り測定を継続いたしますので、日記、パルスオキシメーター、歩数計の持参をお願いいたします。

5. 研究への参加と撤回について

この試験への参加はあなたの自由意思によるものですから、あなたの意思を尊重して試験が行われます。説明をよく読んだうえで参加してもよいと思われる場合には同意書に署名をして下さい。また、あなたはいつでも試験への参加を取りやめることができますので、参加を取りやめたい場合には申し出て下さい。途中で試験への参加を撤回した場合も、それまでのあなたのデータは解析の対象と致しますのでご了承下さい。あなたが試験に参加しなかったことであなたが不利益を受けることは一切ありません。これまで通りあなたに最も適した治療を受けることができます。

6. 研究を中止する場合について

あなたが試験の中止を希望された場合、試験を中止いたします。

7. この研究に関する情報は、随時ご連絡いたします。

この試験に関して、参加の継続についてあなたのご意思に影響を与える可能性のある情報が得られた場合には、すみやかにお伝えします。

8. プライバシーの保護について

あなたの人権が守られながら適正にこの試験が行われているかどうかを確認するために、第三者（監査担当者及び臨床試験審査委員会など）があなたの診療記録などを見ることがあります。しかし、この試験により得られたデータを他の目的で使用することはありません。試験に参加することに同意された場合、あなたの診療記録などを第三者が見ることについて承諾していただいたこととなります。又、この試験から得られた成績は医学雑誌などに公表される場合があります。但し、あなたの名前などの個人情報はいっさい分からないようにしますので、プライバシーは守られます。

9. 費用について

この試験で使用する3次元加速度計（歩数計）は、無料で貸与いたします。測定終了後はお返却をお願いいたします。その他の検査は通常の診療の範囲内で行われます。

10. お問い合わせ先

この試験のことで何かわからないことや心配なことがありましたら、以下に記載されている医師にお尋ねください。

試験責任医師： 国立病院機構福岡病院 内科
吉田 誠