

201412038A

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
(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業)

COPDに関する啓発と早期発見のための方策に関する研究

平成26年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 井 上 博 雅

平成 27 (2015) 年 5 月

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

COPDに関する啓発と早期発見のための方策に関する研究

平成26年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 井 上 博 雅

平成 27 (2015) 年 5 月

目 次

研究班組織（平成 26 年度）	1
I. 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 井上 博雅	2
II. 分担研究報告書	
1. 久山町住民健診における気管支拡張薬吸入前および吸入後での 気流閉塞の有病率 松元 幸一郎 清原 裕	12
2. COPD 早期発見のためのバイオマーカーの探索 一ノ瀬 正和	17
3. 慢性閉塞性肺疾患（COPD）の疾病負担に関する研究 福田 敬	23
4. 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 大森 久光	31
5. COPD の併存症が身体活動性に及ぼす影響に関する研究及び COPD 急性増悪頻度と身体活動性に関する観察研究 岩永 知秋	40
III. 研究報告書	
独自の new COPD スクリーニング質問票の開発 井上 博雅 寒川 卓哉 他	54
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	62

平成 26 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
「COPD に関する啓発と早期発見のための方策に関する研究」班

区分	氏名	所属	職名
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	統括研究官
	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
	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
	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
研究協力者	寒川 卓哉	鹿児島大学病院 呼吸器・ストレスケアセンター	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
	杉浦 久敏	東北大学大学院医学系研究科 呼吸器内科学分野	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

I. 総括研究報告書

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

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

本邦において、慢性閉塞性肺疾患 (COPD) は、2010 年以降死因の第 9 位を占めている。住民を対象とした大規模疫学調査である NICE study (Nippon COPD Epidemiology 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%) を認め、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。一方、2011 年の厚生労働省患者調査において、COPD と診断された本邦の COPD 患者数は約 22 万人であり、NICE study で推定された 530 万人の総患者数のなかで、適切な診断、治療を受けている患者数は約 4% 程度と推定される。COPD の診断は気管支拡張薬吸入後の呼吸機能検査で気流制限 (1 秒量 < 70%) を認め、他の気流閉塞をきたしうる疾患を除外することでなされる。4% 程度と推定される COPD の診断率や治療の低い原因は、本邦における COPD の認知が不十分であることやスパイロメトリーの普及の遅れが、大きな要因と考えられる。

COPD は予防と治療が可能な疾患であることから、早期発見・治療のためのシステムを確立することが急務であり、社会に向けての COPD の啓発を行い、スパイロメトリーを広く行う必要性が指摘されている。しかし、国民全員にスパイロメトリーを実施することは経費的に困難であり、COPD の高リスク者を抽出するスクリーニング方法の確立は重要となる。COPD の高リスク者抽出には、COPD 簡易スクリーニング問診票が有用な可能性があり、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。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、初年度 (H25 年度) の本研究事業“質問票 COPD-PS 日本語版における日本人 cut-off 値設定に関する臨床研究”では、本邦における COPD-PS の cut-off 値は先行研究結果と異なる値であった。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、早期診断のためのバイオマーカーの検討、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。

平成 26 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 有病率を推定するとともに、健診に気管支拡張薬吸入後の呼吸機能検査を追加することによる COPD 診断の精度について検討した。新規の COPD スクリーニング質問票の開発に着手し、19 項目からなる質問票草案から、COPD 予測因子となる 5 項目を同定した。早期発見バイオマーカーとして喀痰中酸化型コレステロールの役割を明らかにした。COPD に関連した医療機関利用状況と医療費調査を行い、直接費用と間接費用からなる疾病コスト (COI : Cost of Illness) を解析し、併存症や急性増悪頻度と身体活動性に関連する研究を開始した。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 統括研究官
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
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
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

研究協力者

寒川 卓哉	鹿児島大学病院呼吸器・ストレスケアセンター 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
杉浦 久敏	東北大学大学院医学系研究科呼吸器内科学分野 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

本邦において、慢性閉塞性肺疾患(COPD)は、2010年以降死因の第9位を占めている。住民を対象とした大規模疫学調査であるNICE study (Nippon COPD Epidemiology 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%)を認め、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。一方、厚生労働省の2011年の患者調査では病院でCOPDと診断された本邦のCOPD患者数は約22万人であり、NICE studyで推定された530万人の総患者数のなかで、適切な診断、治療を受けている患者数は約4%程度と推定される。COPDの診断は気管支拡張薬吸入後の呼吸機能検査で気流制限(1秒量<70%)を認め、他の気流制限を呈する疾患を除外することでなされる。4%程度と推定されるCOPDの診断率や治療の低い原因は、本邦におけるCOPDの認知が不十分であることやスパイロメトリーの普及の遅れが、大きな要因と考えられる。一方、COPDは予防と治

療が可能な疾患であることから、早期発見・治療のためのシステムを確立することが急務であり、社会に向けてCOPDの啓発を行い、スパイロメトリーを広く行う必要性が指摘されている。しかし、国民全員にスパイロメトリーを実施することは経費的に困難であり、COPDの高リスク者を抽出するスクリーニング方法の確立が重要となる。COPDの高リスク者抽出には、COPD簡易スクリーニング問診票が有用な可能性があり、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。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。

IPAG (International Primary Care Airways Group) 質問票は、プライマリケア医のための診断の指針として作成されたハンドブックである。合計点が17点以上でCOPDが疑われる。本邦では日本語版IPAG-COPD質問票の有用性が検証されているが、年齢における配点(70歳以上10点)や、設定されたBMIのカットオフ値(BMI<25.4; 5点)の影響から高齢層での特異度の低さが指

摘されている。11-Q は日本で開発された COPDスクリーニング質問表で、本邦のCOPD の年齢層にあわせて作成されており、住民検診における有用性が報告されている。しかし質問数が11 項目と多く、多段階のため煩雑で、一般的なスクリーニングツールとしては用いにくいことが指摘されている。

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ると考えられた。本研究事業における初年度（平成 25 年度）の「質問票 COPD-PS 日本語版における日本人 cut-off 値設定に関する臨床研究」において、福岡県久山町住民 2,357 名（40～80 歳）を対象とした日本語版 COPD-PS 質問票の解析では、cut-off 値を 4 点とすると感度 67.1%, 特異度 72.9%, オッズ比 5.49 となり、気流閉塞群者の鑑別に有用であった。COPD-PS は米国で開発された質問票で、先行研究では cut-off 値は 5 点に設定されており、日本人 cut-off 値とは異なる値であった。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る。

海外で開発された質問票は日本人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。

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、早期発見のためのバイオマーカーの検討、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

① 久山町住民健診における気管支拡張薬吸入前および吸入後での気流閉塞の有病率

（担当：松元、清原）

久山町に住民登録している 40 歳以上の全住民に対し、久山町（行政）が住民健診の案内をおこない、受診を希望した住民を研究対象とした。健診スケジュールに呼吸機能検査（スパイロメトリー）を組み入れ、身体測定、喫煙の有無について質問票で調査し、スパイロメトリーを実施した。気流閉塞（一秒率が 70%未満）の受診者には噴霧式気管支拡張薬を吸入させ、吸入から 15 分後に再度、スパイロメトリーを実施した。吸入後の一秒率が 70%未満であった場合を完全に正常に復さない気流閉塞と定義し、住民統計資料を参照し久山町中高年層における有病率を推計した。

② 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、杉浦）

COPD スクリーニング質問票原案作成のため呼吸器専門医、一般臨床医、疫学専門家からなるワーキンググループを設置し、新 COPD 質問票作成のための質問票原案を概念領域 (CD: Conceptual domain)；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 項目に準じ、それぞれの項目ごとに複数の質問文を作成し、19 項目 53 総質問数からなる新 COPD スクリーニング質問票原案 (draft) を作成した。

40 歳以上 80 歳未満で鹿児島厚生連健康管理センターを受診し、本研究に同意の得られた被験者を対象とし登録を開始した。本研究への登録者はワーキンググループで作成した新 COPD スクリーニング質問票原案と既存の IPAG 質問票、SF-12v2 質問票に対する調査を行い、全例に呼吸機能検査を施行した。一秒率<70%の場合

は気管支拡張薬投与後に再検査を行い、気管支拡張薬吸入後に一秒率<70%を認めた被験者を気流制限 (AO: Airflow obstruction) ありとした。信頼性の分析は無作為に登録症例の20%以上で初回調査2週間後に質問票再調査を回収した。新 COPD スクリーニング質問票原案の全ての質問項目を統計学的に解析し、AO 予測因子となる有意な項目を同定した。

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、健常人および COPD 患者に、呼吸機能検査、呼気凝縮液採取、誘発喀痰採取を施行した。採取された喀痰上清は、HPLC を用いて酸化型コレステロール (24-OHC、25-OHC、27-OHC) を測定し、27-OHC については細胞老化作用に対する検討をおこなった。さらに、新たな早期発見分子バイオマーカーの探索として、健常人および COPD 患者から採取した呼気凝集液の解析を開始した。

③ 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、大森、岩永、吉田)

医療費調査と労働損失による疾病負担の解析に関して、COPD の診療に要する費用と、罹病費用として受診および生産性低下による労働損失および早期死亡による労働損失を 2011-2012 年度のデータに基づいて COPD 疾病コスト (COI: Cost of Illness) として推計した。

COPD 増悪時の実態を明らかにするため、COPD の併存症が身体活動性に及ぼす影響について、3 次元加速度計を用いて評価し、国立病院機構福岡病院内科外来通院中の COPD 患者を対象に急性増悪頻度と身体活動性に関する観察研究を開始した。医療機関利用状況の調査として、健康診断受診者における気流閉塞を有する者の有病率と COPD 診断者割合の検討、モデル事業所での COPD 認知度に関するアンケート調査を行った。レセプトデータに基づき、協

会けんぽ熊本支部と協働で COPD に関する医療費を分析した。さらに、COPD に関連した労働損失および医療費の解析のための体制づくりをモデル事業所の協力を得て構築した。

(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 22 日承認 鹿児島厚生連倫理委員会
- ・「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①：久山町住民健診における気管支拡張薬吸入前および吸入後での気流閉塞の有病率

松元研究分担者、清原研究分担者は、平成 26 年度も久山町健診を継続するとともに、住民統計資料を参照し久山町中高年層における COPD 有病率を推計した。該当年齢総住民の約 45%にあたる 2,251 名が住民健診を受診した。健康上の理由や検査拒否者、スパイロメトリー手技困難な受診者 19 名を除外した 2,232 名がスパイロメトリーを適正に実施し得た。そのうちの 315 名が一秒率 70%未満の気流閉塞を示し、健康上の理由や検査拒否者、スパイロメトリー手技困難な者を除外した 269 名が適正に気管拡張薬吸入後のスパイロメトリーを実施し得た。気管支吸入薬を使用しない条件下で気流閉塞（一秒率 70%未満）の有病率は男性受診者の場合、非喫煙者群で 17.3%、既喫煙者群で 13.6%、現喫煙者群で 14.4%であり男性全体では 14.6%であった。気管支拡張薬を吸入した後も気流閉塞を示す有病率は非喫煙者群で 9.4%、既喫煙者群で 8.5%、現喫煙者群で 8.5%であり男性全体では 8.7%であり、有病率に群間での差はなかった。女性受診者の場合、非喫煙者群で 13.4%、既喫煙者群で 19.7%、現喫煙者群で 10.5%であり女性全体では 13.7%であった。気管支拡張薬を吸入した後も気流閉塞を示す有病率は非喫煙者群で 8.6%、既喫煙者群で 10.4%、現喫煙者群で 8.7%であり女性全体では 8.7%であり、有病率に群間での差はなかった。

研究②：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、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、19 項目 53 総質問数からなる新 COPD スクリーニング質問票原案 (draft) 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、一秒率 < 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、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した。登録期間 (H26 年 4 月 22 日～H27 年 2 月 28 日) の対象者は 2,367 名であった。喘息治療中の 3 名を除外し 2,364 名を対象とした。気管支拡張薬吸入前の呼吸機能検査で $FEV_1/FVC < 70\%$ を認めたが、気管支拡張薬吸入後の再検査が困難であった群 (BDx 群; post-bronchodilator の 1 秒率が不明) 26 名 (1.1%) をさらに除外し、2338 名を解析対象とした。AO 群 (AO: airflow obstruction) は 65 名 (2.7%), Non-AO 群は 2,273 名 (96.2%) であり、% FEV_1 に基づいた COPD 病期分類は I 期 29 名、II 期 29 名、III 期 6 名、IV 期 1 名であった。また、各質問項目の統計学検討では、COPD を予測する質問項目として、咳のみ痰のみでは有意差を認めなかったが、咳と痰を併せた質問項目で有意差を認めた。呼吸困難の項目では比較的強い運動をするときの息切れで感度が高くなる傾向があった。喘鳴に関する項目においても比較的強い運動において感度が高くなる傾向があった。統計学的解析結果に基づき、ワーキンググループで作成した新 COPD スクリーニング質問票原案 (draft) から COPD 予測因子として有意である、年齢、喫煙歴、咳と痰、喘鳴、息切れの 5 項目を最終質問項目として同定した。

一ノ瀬研究分担者、杉浦共同研究者は酸化型コレステロールの解析をおこない、25-OHC や

27-OHC は、COPD 患者の喀痰上清中で増加し、その産生量は、気流閉塞の程度と負の相関をすることを明らかにした。さらに、酸化型コレステロールの分子バイオマーカーとしての役割を明確にするために、生物活性を検討した。ヒト肺線維芽細胞を用いた検討では、27-OHC の長期暴露によって肺構築細胞である肺線維芽細胞を老化させ、組織修復能を低下させることが明らかになった。COPD 関連病態を惹起する生物活性を有することで、COPD の分子マーカーとしての酸化型コレステロールの役割が明らかになった。

研究③：COPD の医療費と疾病負担

福田研究分担者は、COPD の疾病コスト (COI) として、2011-2012 年度の公表データを基に、直接医療費用と間接医療費用を推計した。年間医療費は、患者調査による患者数および社会医療診療行為別調査における 1 日当たり点数（診療単価）を基に、1,492 億円と推計された。労働損失については、就業率や 1 日当たり賃金等のデータを基に、入院または外来での受療日の労働損失は男女あわせて 188 億円、受療日以外の労働損失は 346 億円、合計で 534 億円であった。また、COPD による早期死亡に伴う労働損失の推計結果は、男性が約 68 億円、女性が約 12 億円、合計で約 80 億円であった。以上から、COPD 疾病コスト(COI)として、医療費は約 1,492 億円、受診及び罹病による労働損失が約 534 億円、早期死亡による労働損失が約 80 億円で、合計すると約 2,107 億円と推計された。

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、研究のプロトコル作成および試験実施体制を確立した。

大森研究分担者は、COPDに関連した医療機関利用状況の調査のため、健康診断受診者 29,560 名を対象として、気流制限の有病率とCOPDと診断されている者の割合について検討した。その結果、気流閉塞（1秒率70%未満、COPD疑い）の有病率は9.9%であった。そのうち、肺気腫、肺気腫および気管支喘息合併者と診断されていた者の割合は16.1%であった。未診断の者は83.9%であった。COPDと診断されていた受診者の中で、肺気腫68名、肺気腫および気管支喘息合併者10名で合計78名（0.26%）であった。

協会けんぽ熊本支部と医療費分析事業に関する協定を締結し、COPDに関するレセプトの分析を行った。またデータヘルス計画に基づき事業所と協会けんぽのコラボヘルスとしての事業に加わった。その中でモデル事業所を対象としてCOPDの認知度に関するアンケート調査を行った。その結果、「COPDを知っている」と回答したのは9.2%、「内容は知らないが聞いたことがある」と回答した者は23.1%であった。「知らない」と回答した者は、66.2%であった。

また40歳から69歳の被保険者259,689名を対象として、2012年4月から2013年3月までの期間で、COPDに関連するレセプトを確認できたのは、247名（0.095%）であった。これらの結果より未診断の割合が高いこと、医療を受けている者の割合が低いことが分かった。

D. 考察

久山町中高年住民における気流閉塞の有病率は気管支拡張薬吸入なしの条件下では男性で14.6%、女性で13.7%、気管支拡張薬吸入条件下では男女ともに8.7%であった。後者の有病率は我が国におけるCOPD有病率を推計した先行研究として知られるNICE studyにおけるCOPD有病率とよく一致する。米国で40歳から79歳にかけての世代で行われた調査研究で

は気管支拡張薬吸入なしの条件下での有病率は男性で24.1%、女性で16.7%、気管支拡張薬吸入条件下では男性で11.4%、女性で5.7%であった。これらの数値から、健診レベルで気管支拡張薬吸入後でのスパイロメトリーの追加実施はCOPDが疑われる受診者を1/3から2/3程度まで絞り込むことができると考えられる。本研究ではCOPDと喘息とを鑑別していない。完全に正常には復さない気流閉塞はCOPDの機能的確定診断に必須であるが、これだけでは慢性の喘息や気道リモデリングをきたした喘息を除外できない。本研究でみられた非喫煙者の高い気流閉塞の有病率には未診断の喘息が含まれている可能性がある。次に、女性における既喫煙者数と現喫煙者数が極めて少ないために女性住民の呼吸機能における喫煙の影響を明らかにするには不十分と考えられる。さらに本研究では非喫煙者における受動喫煙の影響が検討できていない。気流閉塞を有する非喫煙者の大多数は女性である。久山町において女性の非喫煙者の多くは主婦であることを考慮すると、配偶者の喫煙が与える影響について検討することが今後の検討課題である。

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、ワーキンググループで作成した新しいCOPDスクリーニング質問票原案(draft)からCOPD予測因子として有意である、年齢、喫煙歴、咳と痰、喘鳴、息切れの5項目を最終質問項目として同定した。一般住民を対象とした質問票作成を目的としており、鹿児島厚生連健康管理センターでの登録をおこなった。登録例数は2,364名であり、AO群65名、Non-AO群2,273名、BDx群26名であった。AO群は2.8%でありNICE studyで推定された本邦におけるCOPD有病率8.6%と比較し低いものであった。健診受診者では、一般住民対象と比べ健康意識の高い比較的健康的な受診者が多く、また、一般住民構成と比し、比較的若年者が多く年齢の偏

りも影響したと考えられる。AO群(COPD)の%FEV₁に基づいた病期分類ではI期とII期がそれぞれ29名であり、軽症例(I期とII期)がAO群の89.3%を占めている。軽症例では医療機関受診の機会も少ないことが予想され、一般住民を対象としたスクリーニング質問票においては、軽症例から拾い上げる感度の高さを有することが重要と考える。

今後は最終的質問票として同定された5項目からなるCOPD-Qを用いた他集団における妥当性の評価や、年齢や喫煙項目の配点や、cut-off値の決定を行う必要がある。

COPD早期発見のマーカー探索では、3種類の酸化型コレステロールを測定したが、このうち、25-OHCと27-OHCが、COPD患者の喀痰中において有意に増加していた。とりわけ、27-OHCは、健常人と比較して約30倍以上も産生量が増加しており、気流閉塞の程度とも有意に負の相関を示すことから、COPDの早期発見のための分子バイオマーカーとして有力であると考えられる。また、細胞老化作用等の強力な生物活性を有することから、病態関連分子として治療を視野に入れた標的分子となり得るかもしれない。

COPD疾病コスト(COI)の研究において、患者調査におけるCOPD総患者数(2011年度)は約22万人であるのに対し、疫学調査(NICE study)では500万人以上という推計もあり、適切に診断・治療を受けていない患者が多くいることが想定され、これらの患者が医療を受けるとすれば、より多くの医療費がかかるものと考えられる。さらに、死亡費用の推計を行ったが、その結果は約80億円の損失となっていた。2012年の人口動態調査によるとCOPDによる年間の死亡者数は16,402人となっている。このうち70才以上が93.8%を占めており、COPDによる死亡者には高齢者が多いことがわかる。しかしながら、COPDによる死亡を捉える際に、心不全や肺炎等の他の診断名での死亡となってい

ることも考えられるため、本推計は過小推計になっている可能性がある。

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のための体制づくりを進め構築した。このモデルを基に、呼吸機能を基にした未診断の COPD と労働損失（病欠、労働生産性等）との関連、および診断されている COPD と労働損失（病欠、労働生産性等）との関連について分析することが可能となった。これらの分析により、職域における COPD の早期発見とともに労働生産性および医療費を加味した評価に基づく啓発が可能となると考えられる。COPD の併存症が身体活動性に及ぼす影響を検討するための臨床試験及び COPD 急性増悪頻度と身体活動性に関する観察研究のプロトコルを作成し、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、測定機器および解析用ソフト、オフライン専用の PC 等の準備も完了し、症例を集積中である。

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および早期診断のためのバイオマーカーの探索、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の結果では、気流閉塞の有病率は気管支拡張薬吸入なしの条件下では男性で 14.6%、女性で 13.7%、気管支拡張薬吸入条件下では男女ともに 8.7%であった。これらの数値から、健診レベルで気管支拡張薬吸入後でのスパイロメトリーの追加実施は COPD が疑われる受診者を 2/3 程度まで絞り込むことができると考えられる。

独自の新しい COPD スクリーニング質問票の作成を開始し、健診受診者を対象にスクリーニング

に最適な 5 質問項目を選定した。

COPD 早期発見のバイオマーカーとして、喀痰中酸化型コレステロール測定の意味が明らかになった。とりわけ喀痰中の 27-OHC は、COPD 病態関連分子としての生物活性を有し、分子バイオマーカーとして有用である可能性が示唆された。

2011-2012 年度の公表データに基づいた COPD 疾患コスト(COI)は、医療費は約 1,492 億円、受診及び罹病による労働損失が約 534 億円、早期死亡による労働損失が約 80 億円で、合計すると約 2,107 億円と推計された。ただし、適切に診断されていない潜在期な患者も多くいる可能性があり、これによる実際の疾病コストはさらに大きい可能性がある。

COPD の併存症が身体活動性に及ぼす影響及び身体活動性が COPD 急性増悪頻度に及ぼす影響を検討することを目的として、研究プロトコル作成し、症例登録を開始した。

COPD に関連した労働損失および医療費の解析のための体制づくりを進め、構築した。このモデルを基に、呼吸機能を基にした未診断の COPD と労働損失（病欠、労働生産性等）との関連、および診断されている COPD と労働損失（病欠、労働生産性等）との関連について分析することが可能となった。

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, Seki N, Fukuyama S, Moriwaki A, Kan-o K, Matsunaga Y, Noda N, Yoshida M, Koto H, Takata S,

Nakanishi Y, Kiyohara Y, Inoue H;
Hisayama Pulmonary Physiology Study
Group: Prevalence of asthma with airflow
limitation, COPD, and COPD with
variable airflow limitation in older subjects
in a general Japanese population: the
Hisayama Study. *Respir Investig* 53 (1):
22-9, 2014

- 2). Tsukuya G, Matsumoto K, Fukuyama S,
Crawford B, Nakanishi Y, Ichinose M,
Machida K, Samukawa T, Ninomiya T,
Kiyohara Y, Inoue H; Hisayama
Pulmonary Physiology Study Group.
Validation of a COPD screening
questionnaire and establishment of
diagnostic cut-points in a Japanese general
population: The Hisayama study. *Allergol
Int* 64(1): 49-53, 2015
- 3). 内田章文, 町田健太郎, 井上博雅: 特集
企画: 慢性閉塞性肺疾患 (Obstructive
Lung Disease) 「COPD の最新情報」新
しい治療薬の位置付けと使い方. *日本
呼吸器学会誌* 3 (3): 358-65, 2014
- 4). 隈元朋洋, 町田健太郎, 井上博雅:
COPD 治療におけるコンビネーション
セラピー～病態解明から最新治療まで
～: 107-14. 長時間作用性気管支拡張薬
LAMA/LABA 配合薬, 一ノ瀬正和 (編),
医薬ジャーナル, 大阪, 2014

2. 学会発表

- 1). 井上博雅: シンポジウム 創薬を視野に
入れた呼吸器疾患の病態解 COPD の創
薬ターゲット. 第 54 回日本呼吸器学会
学術講演会 (2014 年 4 月 25 日) 大阪
- 2). 一ノ瀬正和: ランチョンセミナー COPD
治療における身体活動性向上の意義. 第
54 回日本呼吸器学会学術講演会 (2014

年 4 月 25 日) 大阪

- 3). 橋本祐一郎, 杉浦久敏, 阿部恭子, 小荒井
晃, 柳澤 悟, 山田充啓, 一ノ瀬正和: ミ
ニシンポジウム 27-Hydroxycholesterol
は肺線維芽細胞の老化を促進する. 第 54
回日本呼吸器学会学術講演会 (2014 年 4
月 25 日) 大阪
- 4). Hashimoto Y, Sugiura H, Abe K, Koarai A,
Yanagisawa S, Yamada M, Ichinose M : 27-
Hydroxycholesterol accelerates cellular
senescence in human lung fibroblast. *ATS
2014 International Conference*. (2014 年 5
月 19 日) San Diego, USA
- 5). 井上博雅: シンポジウム COPD の
啓蒙にむけて 早期治療の有用性.
第 24 回日本呼吸ケア・リハビリテーシ
ョン学会学術集会 (2014 年 10 月 24 日)
奈良
- 6). 一ノ瀬正和: ランチョンセミナー COPD
薬物療法の進歩と治療効果の向上. 第 24
回日本呼吸ケア・リハビリテーション
学会学術集会 (2014 年 10 月 24 日) 奈
良
- 7). 佃屋剛, 寒川卓哉, 井上博雅: 本邦にお
ける日本語版 COPD-PS の妥当性検証:
久山研究. 第 72 回日本呼吸器学会・日
本結核病学会・日本サルコイドーシス/
肉芽腫性疾患学会九州支部秋季学術講
演会 (2014 年 10 月) 鹿児島
- 8). Ichinose M : Small airways in asthma:
Pathogenesis. 19th Congress of the
APSR (2014 年 11 月 14 日) Bali, ID

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

Ⅱ. 分担研究報告書

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

久山町住民健診における気管支拡張薬吸入前および吸入後での気流閉塞の有病率

研究分担者 松元 幸一郎 九州大学病院呼吸器科 講師
清原 裕 九州大学大学院医学研究院環境医学分野 教授

研究要旨

慢性閉塞性肺疾患（COPD）は公衆衛生上の大きな課題であり、社会経済上の重荷となりつつある。COPD はスパイロメトリーによる気流閉塞で明らかになることから住民健診などにスパイロメトリーを導入することにより早期診断が期待される。COPD の確定診断には気管支拡張薬吸入後のスパイロメトリーにより気流閉塞が完全には正常に復さないことを証明する必要がある。この気管支拡張薬吸入後の測定は健康診断では導入されておらず、早期診断の障壁となっている。健康診断でも気管支拡張薬吸入後のスパイロメトリーを実施することは、COPD 早期診断をより促進する可能性がある。久山町に住民登録している 40 歳以上の全住民に対し、久山町（行政）が住民健診の案内をおこない、受診を希望した住民を研究対象とした。健診スケジュールに呼吸機能検査（スパイロメトリー）を組み入れ、身体測定、喫煙の有無について質問票で調査し、スパイロメトリーを実施した。気流閉塞（一秒率が 70% 未満）の受診者には噴霧式気管支拡張薬を吸入させ、吸入から 15 分後に再度、スパイロメトリーを実施した。吸入後の一秒率が 70% 未満であった場合を完全に正常に復さない気流閉塞と定義した。住民統計資料を参照し久山町中高年層における有病率を推計した。2232 名がスパイロメトリーを適正に実施し得た。そのうちの 315 名が一秒率 70% 未満の気流閉塞を示し、健康上の理由や検査拒否者、スパイロメトリー手技困難な者を除外した 269 名が適正に気管支拡張薬吸入後のスパイロメトリーを実施し得た。気管支吸入薬を使用しない条件下で気流閉塞（一秒率 70% 未満）の有病率は男性受診者の場合、非喫煙者群で 17.3%、既喫煙者群で 13.6%、現喫煙者群で 14.4% であり男性全体では 14.6% であった。気管支拡張薬を吸入した後でも気流閉塞を示す有病率は非喫煙者群で 9.4%、既喫煙者群で 8.5%、現喫煙者群で 8.5% であり男性全体では 8.7% であり、有病率に群間での差はなかった。女性受診者の場合、非喫煙者群で 13.4%、既喫煙者群で 19.7%、現喫煙者群で 10.5% であり女性全体では 13.7% であった。気管支拡張薬を吸入した後でも気流閉塞を示す有病率は非喫煙者群で 8.6%、既喫煙者群で 10.4%、現喫煙者群で 8.7% であり女性全体では 8.7% であり、有病率に群間での差はなかった。これらの結果から、健診レベルで気管支拡張薬吸入後でのスパイロメトリーの追加実施は COPD が疑われる受診者を 2/3 程度まで絞り込むことができると考えられる。

A. 背景と研究目的

慢性閉塞性肺疾患（COPD）は今や公衆衛生上の大きな課題であり、とりわけ日本のような少子高齢化が進む国々においては社会経済上の重荷となりつつある。COPD はスパイロメトリーによる気流閉塞で明らかになることから住民健診などにスパイロメトリーを導入すること

により早期診断が期待される。なお、COPD の確定診断には気管支拡張薬吸入後のスパイロメトリーにより気流閉塞が完全には正常に復さないことを証明することが求められる。この気管支拡張薬吸入後の測定は健康診断では導入されておらず、通常のスパ查（スパイロメトリー）

を組み入れ、身体イロメトリーで気流閉塞を認めた受診者には呼吸器専門医等での精査を推奨するのが一般的である。しかしながら、実際に専門医で精査を受ける受診者は必ずしも多くなく、早期診断の上での障壁となっている。健康診断でも気管支拡張薬吸入後のスパイロメトリーを実施することは、COPD 早期診断をより促進する可能性がある。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、我が国の標準的地域社会の典型例といっても過言ではない。九州大学が主体となり、久山町住民健診を利用した 40 歳以上の中高年住民を前向きコホートとして続けてきた疫学研究（久山町研究）は 50 年の歴史を誇り、その精度の高さから、我が国における生活習慣病の実態について多大な学術的貢献を成し遂げてきた。我々は平成 20 年から久山町研究に参画し、呼吸機能検査を主体に検討を続けてきた。平成 21 年（2009）の健診からは気管支拡張薬吸入後のスパイロメトリーを導入しており、この度はその蓄積データを解析することによって住民健診における気流閉塞の有病率をより正確に推測することを試みた。

B. 研究方法

研究対象：2009 年 4 月 1 日の時点で久山町に住民登録している 40 歳以上の全住民に対し、久山町（行政）が住民健診の案内をおこない、受診を希望した住民を研究対象とした。

研究期間：6 月から 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。

研究実施会場：久山町公有の健康推進施設であるヘルス C&C センターに設営した健診会場において実施した。

研究方法：健診スケジュールに呼吸機能検測定記録、および喫煙の有無についての質問票の記

載内容を確認したうえで呼吸機能検査を実施した。検査にはチェスト社の電子スパイロメーター（HI-105）を 5 台使用した。各スパイロメーターの操作は臨床検査技師の資格を有する担当者が九州大学大学院医学研究院附属胸部疾患研究施設に所属する複数名の呼吸器内科医の監督のもとにおこなった。測定項目は肺活量測定と強制呼出における一秒量および一秒率とした。各受診者において最大 4 回繰り返し測定し、最良値をもって記録値とした。繰り返し操作によっても安定した測定値が得られなかった受診者データは解析対象から除外した。一秒率が 70% 未満（閉塞性換気障害）の受診者については、同意を得た上で、噴霧式気管支拡張薬（一般名：サルブタモール、短時間作用型 β 2 刺激剤、グラクソスミスクライン社）を吸入補助器（ボリューマチックソフト、グラクソスミスクライン社）を用いて吸入させ、吸入から 15 分後に再度、呼吸機能検査を実施した。吸入後の一秒率が 70% 未満であった場合を完全に正常化しない気流閉塞と定義した。吸入後の一秒量について、2014 年公表された日本呼吸器学会の呼吸機能予測値に基づいて気流閉塞の程度を、軽症（予測値の 80% 以上）、中等症（予測値の 50% 以上 80% 未満）、重症（予測値の 30% 以上 50% 未満）、最重症（予測値の 30% 未満）の 4 群に分類した。受診者数の基本データと住民統計データから久山町中高年住民における年齢層別での気流閉塞の有病率を推計した。各受診者のデータはマイクロソフト社の Excel に入力し、最終的に匿名化、個人照合不可能な形式で解析した。

C. 結果

該当年齢総住民の約 45% にあたる 2,251 名が住民健診を受診した。健康上の理由や検査拒否者、スパイロメトリー手技困難な受診者 19

名を除外した 2,232 名がスパイロメトリーを適正に実施し得た。そのうちの 315 名が一秒率 70% 未満の気流閉塞を示し、健康上の理由や検査拒否者、スパイロメトリー手技困難な者を除外した 269 名が適正に気管拡張薬吸入後のスパイロメトリーを実施し得た。

男性受診者では、現喫煙者群の平均年齢は非喫煙者群や既喫煙者群よりも有意に若く、既喫煙者群の平均年齢は非喫煙者群よりも有意に高齢であった。女性受診者では現喫煙者群と既喫煙者群の平均年齢は非喫煙者群よりも有意に若く、現喫煙者群と既喫煙者群では差がなかった。

気管支拡張薬吸入前での一秒量、努力性肺活量、および一秒率は男女いずれも、非喫煙者群、既喫煙者群、現喫煙者群で有意の差はみられなかった。予測値に対する % 一秒量および % 努力性肺活量は男性では現喫煙者群が既喫煙者群や非喫煙者群よりも有意に低値であった。女性では予測値に対する % 一秒量および % 努力性肺活量は現喫煙者群と既喫煙者群で非喫煙者群よりも有意に低値であった。

気管支吸入薬を使用しない条件下で気流閉塞（一秒率 70% 未満）の有病率は男性受診者の場合、非喫煙者群で 17.3%、既喫煙者群で 13.6%、現喫煙者群で 14.4% であり男性全体では 14.6% であった。有病率は非喫煙者群、既喫煙者群、現喫煙者群で差がなかった。気管支拡張薬を吸入した後も気流閉塞を示す有病率は非喫煙者群で 9.4%、既喫煙者群で 8.5%、現喫煙者群で 8.5% であり男性全体では 8.7% であり、有病率に群間での差はなかった。女性受診者の場合、非喫煙者群で 13.4%、既喫煙者群で 19.7%、現喫煙者群で 10.5% であり女性全体では 13.7% であった。有病率は非喫煙者群、既喫煙者群、現喫煙者群で差がなかった。気管支拡張薬を吸入した後も気流閉塞を示す有病率は非喫煙者群で 8.6%、既喫煙者群で 10.4%、現喫煙者群で 8.7% であり女性全体では 8.7%

であり、有病率に群間での差はなかった。気流閉塞の有病率を年齢層別（40 歳代、50 歳代、60 歳代、70 歳代、80 歳以上）で検討したが、男性では有意の差がみられなかった。女性では気管支拡張薬吸入後の有病率が 80 歳以上で有意に低かった。また、気流閉塞の程度を予測一秒量に対する実測値の比率（% 表示）で分類したところ、重症および最重症者の占める割合は 40 歳代および 50 歳代が、70 歳代以上の世代よりも多い傾向がみられ、これは性別や喫煙の有無によらずみられた。

D. 考察

今回の調査研究において久山町中高年住民における気流閉塞の有病率は気管支拡張薬吸入なしの条件下では男性で 14.6%、女性で 13.7%、気管支拡張薬吸入条件下では男女ともに 8.7% であった。後者の有病率は我が国における COPD 有病率を推計した先行研究として知られる NICE study における COPD 有病率とよく一致する。米国で 40 歳から 79 歳にかけての世代で行われた調査研究では気管支拡張薬吸入なしの条件下での有病率は男性で 24.1%、女性で 16.7%、気管支拡張薬吸入条件下では男性で 11.4%、女性で 5.7% であった。これらの数値から、健診レベルで気管支拡張薬吸入後のスパイロメトリーの追加実施は COPD が疑われる受診者を 1/3 から 2/3 程度まで絞り込むことができると考えられる。

英国で 40 歳から 95 歳にかけての世代で気管支拡張薬吸入なしの条件下での気流閉塞の有病率を調査した研究では男性で 26.3%、女性で 18.6% であり、日本の NICE study では男性で 16.4%、女性で 5.0% であった。男性での有病率は NICE study での有病率とほぼ同等だが、米英での有病率よりはかなり低い。一方、女性での有病率は米英の数値とほぼ同等だが、

NICE study に比べるとかなり高めであった。この女性における有病率の違いは、NICE study では人口動態にマッチさせた調査対象に基づく研究方法なのに対して、本研究が地域住民健診に基づく研究方法をとっていることによって生じた違いであるとは説明が困難である。というのも、我々と同じく地域住民健診に基づく研究として、東日本の高島研究があり、その研究では男性での有病率が 16.2%、女性で 5.8% と、NICE study に近い数値が示されているからである。また、一秒量や努力性肺活量の予測値に対する実測値の比率は現喫煙者で非喫煙者よりも低いにもかかわらず、気流閉塞の有病率は非喫煙者と喫煙者で有意の差がみられなかった。これは喫煙が呼吸機能に負の影響を与えるという従来の諸報告に一致しない結果である。この不一致が生じた正確な理由は明らかではないが、受診者の年齢構成や世代特有の因子が関与している可能性は考えられる。本研究での 40 歳代および 50 歳代のいわゆる「働き盛り」世代の受診率は、多忙な生活のためか 60 歳代以上の受診率よりも低い。実際、これらの世代の町内総人口は 60 歳代の総人口とほぼ同程度であるにもかかわらず、受診者数は 60 歳代の受診者数の 1/3 から 1/2 にとどまっている。この年度の中年世代の受診者は気流閉塞を有する者達が例年より多かったのかもしれない。同様の研究手法の調査研究の蓄積および職場健診でのデータ集積などによる検討がのぞまれる。

本研究では幾つかの技法的な限界がある。本研究では COPD と喘息とを鑑別していない。完全に正常には復さない気流閉塞は COPD の機能的確定診断に必須であるが、これだけでは慢性の喘息や気道リモデリングをきたした喘息を除外できない。本研究でみられた非喫煙者の高い気流閉塞の有病率には未診断の喘息が含まれている可能性がある。次に、女性における既喫煙者数と現喫煙者数が極めて少ないために女

性住民の呼吸機能における喫煙の影響を明らかにするには不十分と考えられる。さらに本研究では非喫煙者における受動喫煙の影響が検討できていない。気流閉塞を有する非喫煙者の大多数は女性である。久山町において女性の非喫煙者の多くは主婦であることを考慮すると、配偶者の喫煙が与える影響について検討することが今後の検討課題である。

E. 結論

今回の調査研究において久山町中高年住民における気流閉塞の有病率は気管支拡張薬吸入なしの条件下では男性で 14.6%、女性で 13.7%、気管支拡張薬吸入条件下では男女ともに 8.7% であった。これらの数値から、健診レベルで気管支拡張薬吸入後でのスパイロメトリーの追加実施は COPD が疑われる受診者を 2/3 程度まで絞り込むことができると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1). Matsumoto K, Seki N, Fukuyama S, Moriwaki A, Kan-o K, Matsunaga Y, Noda N, Yoshida M, Koto H, Takata S, Nakanishi Y, Kiyohara Y, Inoue H; Hisayama Pulmonary Physiology Study Group: Prevalence of asthma with airflow limitation, COPD, and COPD with variable airflow limitation in older subjects in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Respir Investig* 53 (1): 22-9, 2014

2. 学会発表

なし（平成 27 年度発表予定）