

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 8 日現在

機関番号：17601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26460771

研究課題名(和文)慢性閉塞性肺疾患の早期発見のための質問票診断ツールの開発と検証

研究課題名(英文) Development and validation of Symptom-based Questionnaire for early detection of COPD

研究代表者

有村 保次(Arimura, Yasuji)

宮崎大学・医学部・准教授

研究者番号：70534080

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：COPDをスクリーニングするための症状に基づいた診断支援ツール(Symptom-based Questionnaire: SBQ)の開発と検証を行った。呼吸器症状に基づく質問項目2項目と、性別、年齢、喫煙歴の計5項目からなる新規SBQを開発した。一般内科外来に通院する患者を対象に新規SBQの診断特性を検証し、既存のSBQと比較し、良好な診断特性を有することが示唆された。

研究成果の概要(英文)：We conducted a development and validation of Symptom-based Questionnaire (SBQ) for screenig of COPD. We developed the new SBQ consisting of five question items of sex, age, smoking history and two symptoms. It was suggested that the new SBQ demonstrated higher test accuracy than existing SBQ such as IPAG questionnaire or COPD-PS in outpatients of internal medicine.

研究分野：呼吸器内科

キーワード：慢性閉塞性肺疾患 質問票 早期発見

### 1. 研究開始当初の背景

慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease : COPD) は、スパイロメトリーによる呼吸機能検査がその診断に必須である。しかし、一般診療においてのスパイロメトリーの普及率は低く、更には、プライマリ・ケアにおいて全ての患者に対してスパイロメトリーによる検査を行うことは非効率的であるという指摘もある (BMJ 2002;324:1370)。以上の背景から COPD の症状に基づいた診断支援ツール (Symptom-based Questionnaire : SBQ) が開発されてきた。特に、Price ら (Chest 2006;129:1531, Respiration 2006;73:285) や Tinkelman ら (Respiration 2006;73:296) の開発した SBQ は、International Primary Care Airways Group (IPAG) の診断・治療ハンドブックに掲載され、IPAG の COPD 質問票として利用されている (IPAG 診断・治療のハンドブック日本語版 - 慢性気道疾患プライマリケア医用ガイド 2005)。しかし、本邦では、これらの SBQ は、推奨するカットオフ値では感度が低いとする報告があり (日呼吸会誌 2008;46:693、日呼吸会誌 2009;47:971)、海外で開発された SBQ を言語・文化的に違いのある本邦でそのまま利用することには課題がある。

本研究の研究代表者らは、先行研究として厚生労働科学研究臨床研究基盤整備推進研究 臨床研究フェロシップ構築に関する研究 (主任研究者: 京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻臨床医療疫学 福原俊一教授、平成 18~20 年度) のモデルプロジェクトである「プライマリ・ケアにおける COPD・喘息の診断支援ツールの開発と検証」において COPD 患者 52 例、コントロール群 (COPD や喘息のない他疾患患者) 50 例を対象に SBQ の開発を行い症状に基づいた質問項目の候補を選定した。これらの質問項目 2 項目と、性別、年齢、喫煙歴の計 5 項目を説明変数として、閉塞性換気障害の有無を被説明変数とした場合のロジスティック回帰モデルで全ての項目で係数が有意となるモデルを選定したところ、9 つのモデルを選定できた。いずれのモデルも、感度、特異度が 90% 以上の診断特性を有していた。これらの結果をもとに、より簡便で、診断精度の高い SBQ を開発し、検証することを本研究の目的とした。

### 2. 研究の目的

先行研究をもとに、症状に基づく質問項目 2 項目と、性別、年齢、喫煙歴の計 5 項目からなる新規 SBQ である COPD-2 symptoms questionnaire (COPD-2SQ) を開発し、プライマリケア外来あるいは健康診断受診者で COPD-2SQ の診断特性を検証することと既存の SBQ と比較検討することが本研究の目的であった。

### 3. 研究の方法

先行研究で得られた新規 SBQ 候補の 9 つのモデルについて、2 つの質問項目の組み合わせを 9 名の呼吸器専門医もしくは総合内科専門医を選定し、米国の RAND Corporation が開発したデルフォイ変法を用いてより臨床的に意味のあるモデルを選定した。具体的には、まず、各専門医個人が質問項目としての適切性と一般住民が解答しやすい項目かの観点で評価 (1~9 点でスコア化) し、次に個人の評価を集計し各専門医の意見を取りまとめた後、これらの集約された結果も添えて再度各専門医へ評価を依頼し各個人が同じ観点で評価し、最も評価の高いモデルを選定した。この行程から新規 SBQ である COPD-2SQ を開発する。

次に、この新規 SBQ である COPD-2SQ を検証するために、内科外来通院患者を対象に横断研究を計画した。COPD-2SQ、IPAG の COPD 質問票、及び COPD の可能性があるかどうかを調べる簡便な質問票である COPD Population Screener (COPD-PS) を含む自己記入式アンケートを作成した。宮崎県下の一般内科外来に通院している患者 100 名を対象に、この自己記入式アンケートとスパイロメトリーによる呼吸機能検査を施行し、また患者の臨床背景 (主病名、副病名など合併症や併存症、呼吸器疾患の有無、治療内容等) については診療録から情報を得ることとした。また、COPD 患者には、気管支喘息を合併する asthma-COPD overlap syndrome (ACOS) である症例もあり、喘息合併は COPD の治療方針にも大きく影響を与える。気管支喘息や COPD の診断において、特に気道炎症を評価する呼気一酸化窒素濃度測定が最近注目されている。本研究では、COPD-2SQ と呼気一酸化窒素濃度との関連も検討し、ACOS 診断の補助的ツールになり得るかも評価することとした。

本研究の実施は、多施設での診療録調査、アンケート調査、呼吸機能検査及び呼気一酸化窒素測定を行うため、CRC (検査技師) を雇用し (外部委託)、一定の信頼性を保った調査ができるように配慮した。調査は研究代表者の指導のもと、研究代表者と CRC とで行った。また呼吸機能検査及び呼気一酸化窒素測定も信頼性のあるデータを収集するため校正のとれた同一のスパイロメータ及び呼気一酸化窒素測定器を使用し、検査方法についても十分に研修を行い、測定者誤差を少なくし信頼性を担保した。

当該研究については、科学研究費の助成期間に目標症例数に達しなかったため、平成 29 年 3 月 31 日に一旦データを固定し、中間解析を行った。担当医の COPD の確定診断あるいは呼吸機能検査による閉塞性換気障害をゴールドスタンダードとして COPD 診断あるいは閉塞性換気障害を被説明変数とし、COPD-2SQ の各質問項目を説明変数としロジスティック回帰分析を行い ROC-AUC を算出した。先行研究で得られたカットオフ値をもと

に、感度、特異度、陽性・陰性尤度比を算出した。次に、既存の SBQ である IPAG 質問票や COPD-PS における診断特性についても算出し、比較検討した。また、COPD-2SQ スコアと 1 秒率や呼気一酸化窒素濃度との相関についてピアソンの相関係数を算出し、検討した。

#### 4. 研究成果

##### (1) COPD-2SQ の開発

先行研究から、表 1 に示す二つの質問項目の組み合わせと性別、年齢、喫煙歴からなる 9 つのモデルを選定した。各モデルを構成する症状に基づく 2 つの質問項目について、9 名の呼吸器専門医もしくは総合内科専門医により、「専門医の立場から適切な質問項目であるかどうか」「一般住民が回答しやすいかどうか」の 2 点についてスコア化を行い、表 2 に示す結果を得た。モデル 7 が最も評価の高く新規 SBQ と選定した。

No.	症状に基づく質問項目
モデル1	過去3年の間に、呼吸器症状(息切れ、せき、たん)で仕事や日常生活で困ったことがありますか。 風邪をひいていないのに痰がからむことがありますか。
モデル2	過去3年の間に、呼吸器症状(息切れ、せき、たん)で仕事や日常生活で困ったことがありますか。 平らな道を歩くとき、同年齢の人よりも歩くのが遅いですか。または、自分のペースで歩いているとき、息が苦しくなって立ち止まって休むことがありますか。
モデル3	過去3年の間に、呼吸器症状(息切れ、せき、たん)で仕事や日常生活で困ったことがありますか。 この2-3年、かぜをひいた後、かぜは治るが、せきはその後長くつづくことがありましたか。
モデル4	これまでに、激しい運動後に息切れの発作が起こったことがありますか。 風邪をひいていないのに痰がからむことがありますか。
モデル5	風邪をひいていないのに痰がからむことがありますか。 この2-3年、息をするとき胸からヒューヒュー音がすることがありますか。
モデル6	風邪をひいていないのに痰がからむことがありますか。 息をするときに、せき、たん、すつきりと呼吸できないなどの症状で困ったことがありましたか。
モデル7	風邪をひいていないのに痰がからむことがありますか。 平らな道を急いで歩いたり、ゆるやかな坂道を登ったりするとき、息苦しくなりますか。
モデル8	風邪をひいていないのに痰がからむことがありますか。 平らな道を歩くとき、同年齢の人よりも歩くのが遅いですか。または、自分のペースで歩いているとき、息が苦しくなって立ち止まって休むことがありますか。
モデル9	平らな道を急いで歩いたり、ゆるやかな坂道を登ったりするとき、息苦しくなりますか。 この2-3年、かぜをひいた後、かぜは治るが、せきはその後長くつづくことがありましたか。

表 1. 候補 SBQ の症状に基づく質問項目

No.	適切性	取得性
モデル1	7.33	7.22
モデル2	8.00	7.44
モデル3	6.56	7.33
モデル4	6.56	7.00
モデル5	6.78	7.22
モデル6	6.78	7.33
モデル7	8.33	8.11
モデル8	7.78	7.33
モデル9	7.22	7.11

表 2. 各モデルの評価結果(平均値)

以上から、新規 SBQ を選定し、先行研究の

モデルにおける 係数に基づくスコアリングを表 3 に示すように決定した。先行研究では各項目の合計スコアで 12 点以上を COPD 疑いと判定した(感度 92.3%、特異度 96.0%)。

No.	質問項目	選択肢	スコア
1	あなたの性別は?	男性	3
		女性	0
2	あなたの年齢はいくつですか?	40-49歳	0
		50-59歳	2
		60-69歳	4
		70歳以上	6
3	1日に何本くらい、タバコを吸いますか? (もし、今は禁煙しているなら、以前は何本くらい吸っていましたか。) 今まで、合計で何年間くらい、タバコを吸っていましたか? Pack・year=1日の喫煙箱数×喫煙年数	15Pack・year未満	0
		15-25Pack・year	1
		25-50Pack・year	2
		50Pack・year以上	3
4	風邪をひいていないのに痰がからむことがありますか。	はい	2
		いいえ	0
5	平らな道を急いで歩いたり、ゆるやかな坂道を登ったりするとき、息苦しくなりますか。	はい	3
		いいえ	0

表 3. COPD-2SQ とスコアリング

##### (2) COPD-2SQ の検証

平成 29 年 3 月 31 日時点で中間解析を実施した。対象症例は 18 例で、COPD 3 例、非 COPD 15 例(COPD の有病割合 20%)であった。性別は男性 8 例、女性 10 例で、年齢の平均(±SD)は 67 歳(±9 歳)であった。

COPD-2SQ の診断特性について、ROC-AUC 及びカットオフ値 12 点での感度、特異度、陽性・陰性尤度比を、担当医の COPD の確定診断あるいは呼吸機能検査による閉塞性換気障害をゴールドスタンダードとした場合の結果について表 4 に示した。担当医の COPD の確定診断をゴールドスタンダードとすると COPD-2SQ は良好な診断特性を有することが示唆された。

診断特性	ゴールドスタンダード	
	COPD の確定診断	呼吸機能検査での閉塞性換気障害
ROC-AUC	0.944	0.611
感度	100%	50%
特異度	80%	75%
陽性尤度比	5.00	2.00
陰性尤度比	-	0.67

表 4. COPD-2SQ の診断特性

また、既存の質問票である、IPAG の COPD 質問票及び COPD-PS について、担当医の COPD の確定診断をゴールドスタンダードとして診断特性を算出すると表 5 のとおりであり、いずれも COPD-2PS に劣る結果が示唆された。

診断特性	IPAG の COPD 質問票	COPD-PS
ROC-AUC	0.756	0.944
感度	67%	100%
特異度	40%	60%
陽性尤度比	1.11	2.50
陰性尤度比	0.83	-

表 5. 既存の質問票の診断特性

呼吸機能検査における閉塞性換気障害をゴールドスタンダードとした場合、中間解析では COPD-2SQ は良好な診断特性は得られなかったが、COPD-2SQ スコアと呼吸機能検査での 1 秒率の関係を検討したところ、逆相関関係が認められた(図 1)。すなわちスコアが

高いほど、1 秒率が低下している傾向が示唆された。

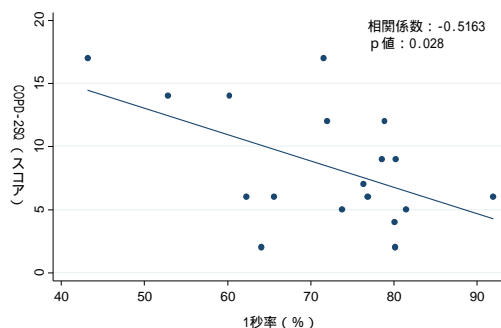


図 1. COPD-2SQ スコアと 1 秒率との関連

さらに、COPD-2SQ スコアと呼気一酸化窒素濃度との関連を検討したが、特に相関関係はなかった（相関係数：0.338、p 値：0.17）。

### (3) 今後の展望

本事業において、新規 SBQ となる COPD-2SQ を開発した。中間解析ではあるが、既存の質問票である IPAG の COPD 質問票あるいは COPD-PS と比較し、高い診断特性を有することが示唆された。また、COPD-2SQ スコアと呼気機能検査における 1 秒率との相関関係が示され、質問票が呼吸機能を反映している可能性が示唆された。

本研究の検証部分は中間解析結果であるため、引き続き症例数を増やし、検証作業を進める予定である。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 1 件)

有村保次、山崎 新、松尾彩子、坪内拓伸、今津善史、飯干宏俊、松元信弘、福原俊一、中里雅光：COPD 早期発見のための質問票診断ツールの開発. 第 112 回日本内科学会総会・講演会、2015 年 4 月 10 日発表、みやこめっせ (京都府・京都市)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等  
特記事項なし

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

有村 保次 (Arimura, Yasuji)  
宮崎大学医学部・准教授  
研究者番号：70534080

### (2) 研究分担者

( )

研究者番号：

### (3) 連携研究者

( )

研究者番号：

### (4) 研究協力者

( )