

研究計画書

慢性閉塞性肺疾患患者における加熱式たばこの 経年的な肺機能への影響に関する前向き観察研究

(令和 4 年度厚生労働科学研究)

研究代表者：横山 彰仁
高知大学医学部 呼吸器・アレルギー内科
〒783-8505 高知県南国市岡豊町小蓮 185-1
[TEL:088-880-2345](tel:088-880-2345) FAX:088-880-2348
E-mail: ayokoyama@kochi-u.ac.jp

研究分担者：高松 和史
高知大学医学部 呼吸器・アレルギー内科
〒783-8505 高知県南国市岡豊町小蓮 185-1
[TEL:088-880-2345](tel:088-880-2345) FAX:088-880-2348
E-mail: ktakamatsu@kochi-u.ac.jp

事務局：高知大学医学部次世代医療創造センター
〒783-8505 高知県南国市岡豊町小蓮 185-1
E-mail: im62@kochi-u.ac.jp

目次

1.研究の背景と目的	1
1.1. 研究の背景・目的	1
1.2. 評価目的	1
1.2.1. 主要評価項目	1
1.2.2. 副次評価項目	1
2. 研究のデザイン	1
2.1. 研究の種類	1
2.2. 目標症例数	1
2.2.1. 目標症例数の根拠	2
3. 研究対象者の選択	2
3.1. 適格基準	2
3.2. 除外基準	2
4.1. スケジュール	3
5. 解析方法・解析時期について	4
6. 資料の保存・廃棄	5
7. 研究参加に伴って予想される利益と不利益	5
8. 研究期間	5
9. 倫理的事項	5
9.1 倫理的事項	5
9.2 研究対象者への説明と同意	5
9.3.同意拒否と同意撤回	6
9.4. 倫理委員会の承認	6
9.5. プライバシーの保護	6
9.6. 健康被害に対する補償	6
10. 利益相反と研究費用負担	6
10.1. 利益相反	6
10.2. 研究に関する費用と研究対象者への謝金	6
11. 研究の公表	7
11.1.研究に関する情報公開の方法	7
11.2.研究成果の公表	7
12.1. 研究主管施設	7
12.2. 研究代表	7
12.3. 研究分担部署	7
12.4. 研究参加施設・代表者(別紙参照)	7
12.5. 問い合わせ窓口	7

1. 研究の背景と目的

1.1. 研究の背景・目的

慢性閉塞性肺疾患(Chronic Obstructive Pulmonary Disease:COPD)はたばこ煙を主とする有害物質に長期曝露する事で生じ、正常に復す事のない気流閉塞を来す事で定義される疾患である。日本で施行された NICE study では潜在性患者数は 530 万人と見積もられているが、実際の受診患者は 30 万人程度で初期には症状が軽度な事から発見に至らない患者が大多数いると考えられている。また健康日本21(第二次)において、COPD の国民への認知度の上昇が目標として掲げられているが、現在でも認知度は 30%前後と低い。また、日本において年間 16000 人ほどが COPD で亡くなっており、喫煙やそれに伴って生じる COPD への課題はまだ多く残っている。

COPD の原因としては前述のようにたばこ煙による影響が大きいと考えられているが、喫煙による経済損失は 1.8 兆円に上るとする試算(平成30年度厚生労働科学研究補助金 受動喫煙防止などたばこ対策の推進に関する研究報告書より)もあり、たばこ対策は、医療だけでなく社会経済的にも重要な課題である。

最近では加熱式たばこのような新しいたばこも出現してきている。加熱式たばこは、紙巻きたばこに比べて有害成分量が少ないとして、加熱式たばこはハームリダクション製品になり得るとする意見もある。しかしながら、加熱式たばこにおいても発がん性物質をはじめ、多くの種類の有害成分が含まれており、加熱式たばこにより人体へどのような長期的な健康影響が生じるかは明らかになっていない。そのため、今回、COPD 患者を対象に、肺機能検査や急性増悪の有無などが加熱式たばこによりどのような影響を受けるか、また紙巻きたばこと比べて影響は異なるのかについて前向きに観察研究を行う事とする。

1.2. 評価目的

本研究で明らかにすることは以下の項目である。

加熱式たばこによる肺機能の悪化や COPD 増悪、新規の併存症の出現など健康への影響(特に呼吸器疾患に対する)を明らかにすることである。

1.2.1. 主要評価項目

COPD 患者における気管支拡張薬吸入後の喫煙群別の肺機能の推移(肺活量、努力肺活量、一秒量、一秒率)と COPD 増悪の割合と程度

1.2.2. 副次評価項目

- ① 自覚症状(咳嗽、喀痰、呼吸困難、胸部不快感・違和感・新規の併存症)
- ② 臨床スコア:COPD アセスメントテスト(CAT)、mMRC
- ③ 胸部 CT:気腫化スコア(Goddard スコア)

2. 研究のデザイン

2.1. 研究の種類

多機関共同前向き観察研究

2.2. 目標症例数

共同研究機関全体で 600 例

(内訳 禁煙群:300 例、紙巻きたばこ群:150 例、加熱式たばこ群:150 例)

2.2.1. 目標症例数の根拠

本邦で行われた COPD に関する既報における脱落例数を考慮の上、本研究において多変量解析を行う予定であることを加味して実施可能性を検討した結果、加熱式たばこ群の目標症例数を 150 例、紙巻きたばこ群 150 例、禁煙群は 300 例と設定した。

3. 研究対象者の選択

3.1. 適格基準

下記の①から③のいずれかを満たし、同意の得られた患者

- ① COPD(気管支拡張薬吸入後の 1 秒率が 70%未満もしくは Lower Limit of normal 未満)で通院中の患者(気管支喘息合併も含む)
- ② PRISm(preserved ratio impaired spirometry; 1 秒率 70%以上、%FEV₁<80%)の患者)
- ③ 気管支拡張薬吸入後の 1 秒率が 70-75%であっても、喫煙歴があり下記のいずれかの条件を満たせば COPD として登録可
 - ・慢性気管支炎症状もしくは CAT10 点以上
 - ・胸部 CT による気腫性変化(Goddard1 点以上)

COPD の診断については、JRS COPD 診断と治療のガイドライン第 6 版、の規定に準ずる。

* 気管支拡張薬吸入後(post BD)の解釈:維持療法の LAMA や LABA(単剤や併用)使用継続下の VC、FVC、FEV₁ 測定は post BD 測定として扱う。

* 一秒率に関しては FEV₁/VC(Tiffeneau)も可とする。

3.2. 除外基準

以下の基準のいずれかに該当する場合は本研究から除外する。

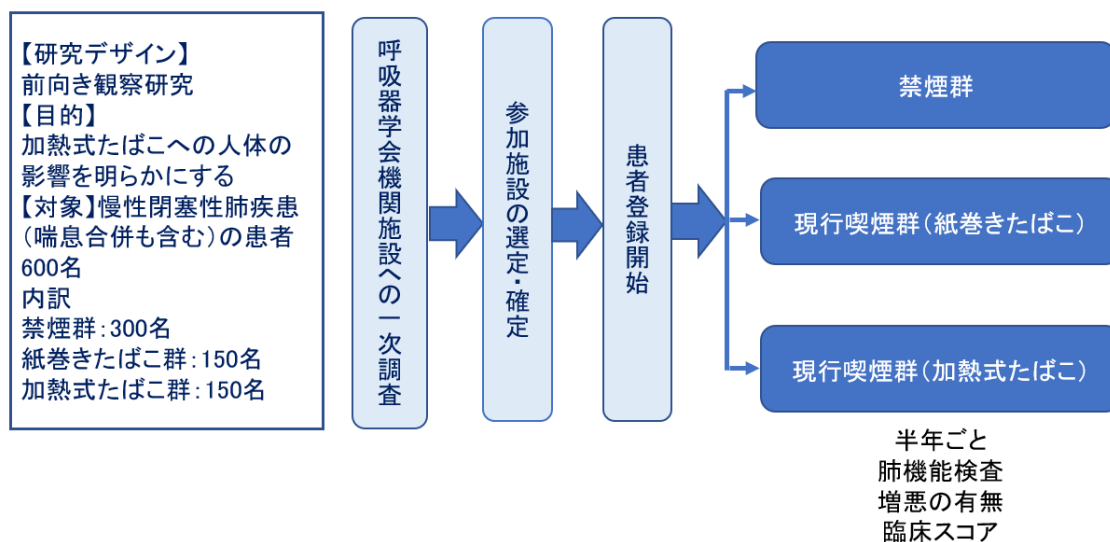
- ① 肺機能検査、アンケートなどに回答できない患者
- ② 気管支喘息以外の肺疾患がある患者(肺癌、間質性肺炎など)
- ③ 主治医が不適格と判断した患者
- ④ 同意が得られなかった患者

設定根拠

- ① ④ 倫理的配慮のため
- ② 他疾患による肺機能検査への影響のため
- ③ アンケート等が実施できない等評価への影響のため

4. 研究の方法・評価項目・スケジュール

4.1. スケジュール



	登録時	追跡時 ※a
同意取得	○	
研究対象者背景情報	○	
肺機能検査	○※d (気管支拡張薬吸入後)	○ (気管支拡張薬吸入後)
COPD 増悪歴※b		○
自覚症状	○	○
アンケート調査	○	○
胸部 CT	○	○(年に1度)
予約外受診の有無※c		○
転帰※c		○

※a

追跡は、登録時よりおよそ 6 か月毎に評価を行う。

※b

COPD の増悪は息切れ、喀痰、咳の増加や胸部不快感・違和感の出現・増強などを認め、安定期の治療の変更あるいは追加を要する状態と定義する。追跡時に医師が評価する。

※c

予約外受診・転帰については、初回評価は、登録時から 6 か月時点評価日前日までの期間で評価を行う。以降、前回の評価時点から今回の評価時点前日までの期間において評価を行う。

※d

登録より半年以内の肺機能データは収集可とする。

(半年より前のデータも参考として過去 2 回まで EDC 入力可とするが、解析は半年より前のデータを含めたものと含めないものに分け実施する。)

4.2. 収集すべき情報およびデータ

<登録時>

- 研究対象者背景情報
身長、体重、同意取得時の年齢、性別、職業、喫煙歴(たばこの銘柄など)、既往歴、併存症、アレルギー歴(喘息の有無、小児喘息の有無、花粉症、アレルギー性鼻炎など)、常用薬
- 自覚症状(咳嗽、痰、呼吸困難感、胸部不快感)
- 肺機能検査
気管支拡張薬吸入後の肺活量(SVC)、努力肺活量(FVC)及び%予測値(%FVC)、一秒量(FEV1)及び%予測値(%FEV1)、一秒率(FEV1%)、重症度
- アンケート調査
mMRC、CAT

<追跡時>

- COPD 増悪の有無、増悪度
- 自覚症状(咳嗽、痰、呼吸困難感、胸部不快感)
- 新規の併存症
- 肺機能検査
気管支拡張薬吸入後の肺活量(SVC)、努力肺活量(FVC)及び%予測値(%FVC)、一秒量(FEV1)及び%予測値(%FEV1)、一秒率(FEV1%)、重症度
- アンケート調査
mMRC、CAT
- 胸部 CT: 気腫化スコア(Goddard スコア)
- 予約外受診の有無、転帰

5. 解析方法・解析時期について

主要評価項目に関して、各時点でデータの得られた症例に対し、気管支拡張薬吸入後の肺機能(一秒率や一秒量や1秒量の%予測値など)について、喫煙群別に平均等の要約統計量を(必要であればグラフも用いて)記述する。また分散分析等により喫煙群別の違いを探索的に解析する。

また経時的にデータの得られた症例に対して要約値の推移を示し、分散分析等も用い探索的に解析する。

副次評価項目に関して、各時点でデータの得られた症例に対し、予定外イベント回数、各種スコア(CAT,mMRC)の各項目について頻度や平均等の要約統計量を(必要であればグラフも用いて)記述する。また分散分析等により重症度毎の違いを探索的に解析する。

また、肺機能低下に寄与する因子について多変量解析を用いて探索する。

なお、登録時より半年以上前のデータについては、前向きに収集されたデータとの背景・状況等の違いを鑑み、登録時より半年以上前のデータを含めたものと含めないものに分け実施する。

解析時期に関して、経年的な観察研究のため各年度末時点で中間報告を行う。また、終了

後、すべての症例でデータ固定を行い、最終解析を開始する。

各解析に関して、欠測の補完は行わず、外れ値や異常データの取り扱いは適宜検討する。なお、検定の有意水準は 5%とするが、実態調査の報告にかかるデータ要約・解析であるため、報告された全ての P 値については参考とし、多重比較のための調整は行わず多重性を考慮しつつ考察に用いる。

6. 資料の保存・廃棄

本研究では電子カルテから診療情報（基礎疾患、合併症、併存症、重症度、肺機能検査、胸部 CT）を e-CRF (EDC を介した症例報告書) で収集する。

各実施医療機関で対応表を作成し各実施医療機関において管理を行う。電子媒体の場合は、ネットワークから独立し PW ロックされた PC で、紙媒体の場合は、鍵付きキャビネットなど物理的に研究者のみアクセスできる場所で管理を行う。

収集したデータは、研究終了後 5 年間保管することとする。ただし、これよりも長期間の保管が必要となった場合には、保管期間及び保管方法について別途協議する。

保管期間の終了した場合には、個人が特定できないよう匿名化されていることを確認の上、適切な方法で廃棄を行う。

7. 研究参加に伴って予想される利益と不利益

本研究参加に伴う研究対象者の直接的な利益は期待できないが、加熱式たばこの影響を把握することで、今後の対応や政策に結び付けることが出来る可能性がある。

研究参加に伴う不利益；本研究では日常一般診療の過程で得られたデータを収集することを基本としているため、研究の参加に伴う不利益は想定されない。

8. 研究期間

症例登録期間：倫理委員会承認後から登録開始とし、600 例の登録をもって終了とする。

情報収集期間：各症例は登録後、6 ヶ月毎に臨床情報の収集を行う。

研究期間：倫理委員会承認日より 2025 年 5 月末まで

9. 倫理的事項

9.1 倫理的事項

研究計画書および「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」にのっとり実施する。

9.2 研究対象者への説明と同意

研究責任者もしくは研究分担者は、患者に対して十分な理解が得られるように必要事項を記載した説明文書を提供し、内容を文書で説明を行う。患者が質問する機会と研究に参加するか否かを判断する必要な時間を確保したうえで、研究参加について同意を得る。患者本人の自由意思により研究参加に同意した場合、倫理委員会で承認された同意書に、同意を受けた日付とともに説明を行った医師、説明を受け同意した患者氏名を各自が署名する。研究責任者または研究分担者は署名済みの同意書（患者さん保管用）を患者に手渡す。署名済

み同意文書の原本は各機関で保管する。

上記の原則の他、各医療機関で定められた手続きがある場合には、その手続きに従い適切に同意取得を行う。COPD 患者に対して紙巻きたばこの有害性は明らかであり、受診のたびに禁煙や人体への影響は指導する。

9.3. 同意拒否と同意撤回

研究の参加は研究対象者の自由意思によるものであり、研究に参加しない場合でもいかなる不利益も受けない、また、一旦同意をした後に研究の終了後であっても同意の撤回は自由でありいつでも中断することができることを保証する。その場合には、同意撤回書による意思確認を行う。同意撤回があった場合には資料・データを返還もしくは破棄することとするが、すでに公表をおこなった場合はその旨を研究対象者に伝え、返還もしくは破棄できないことを伝える。

9.4. 倫理委員会の承認

実施計画書および説明・同意文書については、倫理的、科学のおよび医学的妥当性の観点から主管機関において倫理委員会での審査を受け、承認後、各機関で研究許可を受けた後に研究を開始する。

9.5. プライバシーの保護

研究対象者の個人を特定する情報は e-CRF(EDC を介した症例報告書)には一切記載せず、各機関において作成する削除情報等の対照表を用いて研究対象者を識別する。なお、削除情報等の対照表は研究責任者が施錠できる場所に厳重に保管をする。本研究の実施に係る原資料の直接閲覧があった場合や、医学雑誌への発表などの場合でも研究対象者の個人情報には保全される。

9.6. 健康被害に対する補償

本研究で収集する項目は COPD の日常一般診療で行われる通常の診療範囲内の胸部 CT、呼吸機能検査などであり、研究参加に伴う有害事象の発生はないため、補償は行われない。

10. 利益相反と研究費用負担

10.1. 利益相反

本研究は令和 4 年度厚生労働科学研究費補助金にて行われるため、企業の関与はない。

10.2. 研究に関する費用と研究対象者への謝金

本研究は厚生労働省 令和 4 年度厚生労働科学研究費補助金(課題番号 FA-10)にて行われる。

本研究に関する医療費は、全て通常の健康保険の範囲内で行われ、研究期間中の各種検査などの費用に関しては、研究対象者の自己負担分は研究対象者が支払うものとする。

なお、本研究では、研究対象者に負担軽減費として登録時及び追跡時の半年ごとに 1000 円分のクオカードを、参加機関には研究協力金を支払う。

11. 研究の公表

11.1. 研究に関する情報公開の方法

研究代表者、公開データベース(大学病院医療情報ネットワーク(UMIN <http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm> UMIN-CTR; UMIN000047377) に研究概要書を登録し、研究計画変更、研究計画進捗に応じて適宜更新する。

11.2. 研究成果の公表

学会や学術雑誌で研究結果を公表する場合は、研究参加機関の共同研究として行う。

12. 研究実施体制

12.1. 主管機関

高知大学医学部 呼吸器・アレルギー内科

12.2. 研究代表者

高知大学医学部 呼吸器・アレルギー内科 教授 横山 彰仁
〒783-8505 高知県南国市岡豊町小蓮 185-1
TEL:088-880-2345
FAX:088-880-2348
E-mail: ayokoyama@kochi-u.ac.jp

12.3. 研究分担部署

データセンター 高知大学医学部附属病院 次世代医療創造センター
データマネジメント部門
〒783-8505 高知県南国市岡豊町小蓮 185-1
TEL:088-880-2719
E-mail: im62@kochi-u.ac.jp

12.4. 研究参加施設・代表者(別紙参照)

12.5. 問い合わせ窓口

高松和史 高知大学医学部 呼吸器・アレルギー内科
〒783-8505 高知県南国市岡豊町小蓮 185-1
TEL:088-880-2345
FAX:088-880-2348
E-mail: ktakamatsu@kochi-u.ac.jp