

<呼吸器内科>

①高齢COPD患者におけるチオトロピウムレスピマットの臨床的効果の検討
ーハンディーヘラーを対照とした非盲検、無作為化並行群間比較研究ー

②大成洋二郎

③中西 雄、河内礼子、近藤圭一*

④呼吸

⑤34(7) 716-722, 2015

高齢 COPD 患者におけるチオトロピウムレスピマット® の臨床的効果の検討

—ハンディヘラー® を対照とした非盲検、無作為化並行群間比較研究—

大成 洋二郎¹⁾²⁾ 中西 雄¹⁾ 河内 礼子¹⁾ 近藤 圭一²⁾

要旨 <背景・目的>慢性閉塞性肺疾患(chronic obstructive pulmonary disease : COPD)の長期管理薬ではチオトロピウムが第1選択薬の1つとして使用されている。チオトロピウムにはレスピマット® (soft mist inhaler : SMI)とハンディヘラー® (dry powder inhaler : DPI)の2剤型があり、効果と副作用は同等とされているが、高齢 COPD 患者での両剤の比較はされていない。高齢 COPD 患者では吸気流量が低下しているため DPI の吸入が不十分である可能性が考えられた。そのため、今回呼吸機能と COPD Assessment Test (CAT) を評価項目として、高齢 COPD 患者における SMI と DPI の治療効果の違いを比較検討した。また SMI への変更による呼吸機能、CAT の変化と吸気流量との関係についても検討した。<方法>DPI で治療中の 75 歳以上の COPD 患者を対象に治療薬を SMI へ変更群 (SMI 群) または DPI 継続群 (DPI 群) に無作為に割り付け、12 週間投薬を行った。<結果> SMI 群の 12 週時の %FEV₁ および CAT は投薬前と比較して有意に改善した。また吸気流量と CAT スコアの改善は有意な正の相関関係を認めた。一方、DPI 群では呼吸機能、CAT ともに有意な変化は認めなかった。<結語>高齢 COPD 患者では DPI から SMI へ変更することによってより良好な治療効果が得られる可能性が示唆された。

大成 洋二郎 中西 雄 河内 礼子ほか：高齢 COPD 患者におけるチオトロピウムレスピマット® の臨床的効果の検討—ハンディヘラー® を対照とした非盲検、無作為化並行群間研究—、呼吸 34(7) : 716—722, 2015

キーワード：慢性閉塞性肺疾患 チオトロピウム レスピマット® ハンディヘラー®

I. 緒 言

慢性閉塞性肺疾患(chronic obstructive pulmonary

Clinical effects of tiotropium Respimat® in elder patients with COPD

1) マツダ病院呼吸器内科

Yojiro Onari, Yu Nakanishi and Reiko Kochi

Department of Respiratory Medicine, Mazda Hospital, Hiroshima
735-8585, Japan

2) 呉共済病院忠海分院

Yojiro Onari and Keiichi Kondoh

Tadanoumi Branch Hospital, Kure kyousai Hospital, Hiroshima
729-2316, Japan

2014 年 6 月 24 日受付, 2015 年 4 月 30 日採用

disease : COPD)はタバコ煙を主とする有害物質を長期に吸入曝露することで生じた肺の炎症性疾患であり、正常に復すことのない気流閉塞を示すとされる¹⁾。COPD 患者の主たる症状は労作時の呼吸困難と慢性的な咳、痰である。労作時の呼吸困難の原因となる基本的病態は気流閉塞と動的肺過膨張である。気流閉塞は末梢気道の炎症性狭窄が主な原因であり、肺の過膨張は呼気時の気道抵抗の増加および肺弾性収縮力の減少により生じる。特に労作時は呼気終末肺気量が増加することにより動的肺過膨張が増強する¹⁾。

安定期の COPD の薬物治療は長時間作用性気管支拡張薬が主体となる。長時間作用性気管支拡張薬には長時間作

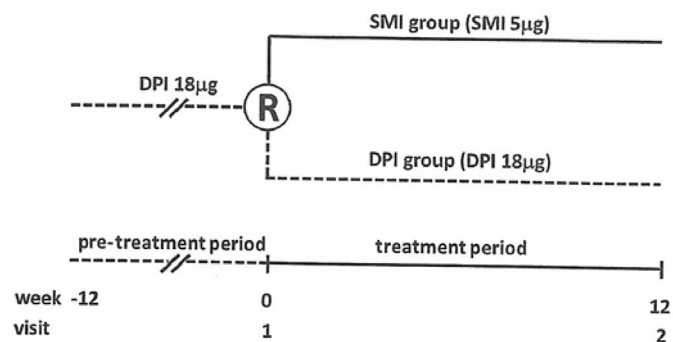


図1 試験デザイン

SMI：レスピマット® (5 µg/日), DPI：ハンディヘラー® (18 µg/日), R：無作為化

DPI吸入の患者をDPI群とSMI群の2群に無作為割り付けし12週間後に評価した。

用性 β_2 刺激薬(LABA)と長時間作用性抗コリン薬(LAMA)の2種類がある。LAMAであるチオトロピウムは4年間までの長期使用によっても気管支拡張効果は減弱することがなく、症状の改善や増悪の減少効果が認められている²⁾。チオトロピウムにはドライパウダー製剤であるハンディヘラー® (dry powder inhaler：以下DPI)とソフトミスト製剤であるレスピマット® (soft mist inhaler：以下SMI)の2剤型がある。いずれの剤型であっても有効性と安全性は同等であることが報告されており³⁾、両剤型ともにCOPDの治療薬として使用して問題ないと考えられる。しかし、DPIのエアロゾル化率はSMIと比較すると低率であり、またDPIは吸引流速の低下に伴いエアロゾル化率がさらに低下する⁴⁾。SMIの薬物粒子径はDPIより微細なものを含むことより、末梢気道を含めたより広範囲の気道に作用することが期待され、さらに吸気流量が低下してもエアロゾル化率は殆ど変化しないことが報告されている⁴⁾。またCOPD患者では加齢とともに吸気流量が低下することが報告されている⁵⁾。これらの報告により高齢COPD患者は吸気流量が低下するためにDPI吸入時のエアロゾル化率が低下しDPIが十分に吸入できていない可能性がある。そのためSMIの特性を考えると高齢COPD患者ではDPIよりSMIのほうが有効性が高い可能性が考えられた。

そこで今回筆者らは、DPIにより治療中の高齢COPD患者を対象に、治療薬をSMIに変更した際の呼吸機能とquality of life (QOL)の変化を検討した。

II. 対象と方法

1. 対象患者

呉共済病院忠海分院の外来を定期通院している75歳以上の男女で1年以上前よりチオトロピウムDPIによる治療を受けているCOPD患者24名を対象とした。気管支拡張薬吸入後のスパイロメトリーで1秒率が70%未満であることを確認し、また閉塞性障害を来し得る他疾患を除外し得た症例をCOPDと確定診断した。本研究は共同研究施設である広島大学の倫理委員会の承認を受け、対象患者からは参加について文書による同意を得た。

12週間以内に全身性ステロイド薬を使用した患者やCOPDに影響を及ぼす呼吸器感染症に罹患した患者、1年以内にCOPDに起因する入院を経験した患者は除外した。その他、臨床的に重大な合併症を有した患者や主治医が本研究に参加することが不適当と判断した患者も除外した。

2. 使用薬剤

本研究ではチオトロピウムDPI(18 µg)を1日1回1吸入、SMI(2.5 µg)を1日1回2吸入として用いた。

3. 方法

対象患者において、DPI 18 µg/日吸入をSMI 5 µg/日吸入へ変更する群(SMI群)または対照としてDPI 18 µg/日を継続する群(DPI群)の2群に無作為に割り付け、12週間投与した(非盲検、無作為化並行群間比較研究)。投与開始時(0 W)において、患者背景の記録、呼吸機能検査、COPD Assessment Test (CAT)⁶⁾を行った。また12週時(12 W)に呼吸機能検査、CATおよび副作用の確認を行った(図1)。

表 1 患者背景

	DPI group	SMI group	p value
男性/女性	10/2	11/1	0.54
年齢	80.7±4.0	81.1±3.4	0.62
病期 (1/2/3/4)	10/2/0/0	9/2/1/0	0.59
喫煙歴 (Never/Ex/Current)	0/8/4	0/9/3	0.65
併用薬			
長時間作用性 β_2 刺激薬	2	2	1.00
テオフィリン徐放製剤	1	1	1.00
吸気流量 (l/min)	42.6±8.44	39.3±8.17	0.45
呼吸機能検査			
VC (l)	2.36±0.59	2.32±0.51	0.93
%VC (%)	97.1±15.3	91.1±14.0	0.32
FVC (l)	2.34±0.63	2.29±0.48	0.95
FEV ₁ (l)	1.59±0.46	1.47±0.48	0.76
FEV ₁ (%)	67.8±5.75	64.2±15.4	0.42
%FEV ₁ (%)	99.4±14.0	88.4±29.3	0.14
% \dot{V}_{50} (%)	37.8±21.3	31.8±21.9	0.28
CAT スコア	16.0±4.34	19.1±6.44	0.14

CAT : COPD Assessment Test

(mean±SD)

4. 評価項目, 評価指標および評価方法

1) 患者背景

患者背景として, 性別, 年齢, 重症度, 喫煙歴, 吸気流量を記録した。吸気流量を除くそれぞれの項目は患者に対する問診により確認した。吸気流量は本研究の同意取得時にインチェック(クレメント・クラーク社)を用いて, 短い間隔を空けて3回測定し最高値を採用した。

2) QOL と呼吸機能

QOL は CAT スコアにて評価した。呼吸機能は対標準 1 秒量 (Forced Expiratory Volume in 1 second % predicted : %FEV₁) と末梢気道の指標として % \dot{V}_{50} を評価した。フローボリューム曲線上における 50% の肺気量位の呼気流量を \dot{V}_{50} として測定し, 予測値に対する測定値の比率を % \dot{V}_{50} とした (肺生理専門委員会 肺機能検査指標基準値 2001 年版)。呼吸機能検査は, 朝の治療薬服用前の可能な限り同じ時刻に, Spirometer HI-801 (Chest 社) を用いて施行した。患者は検査前 15 分以上安静状態を保ち, 短い間隔を空けて 3 回測定し, 最高値を採用した。

3) 副作用の確認

患者に対する問診および視診により, 有害事象を確認した。確認された有害事象のうち, 投与薬剤との因果関係が否定できないと主治医が判断したものを, 副作用として集計した。

5. 統計解析

患者背景の年齢, 吸気流量, 呼吸機能検査および CAT スコアは平均値±標準偏差で示した。投与開始時と 12 週

間後における副作用を除くすべての評価指標の比較は Wilcoxon 符号付順位検定を用いた。吸気流量と %FEV₁ および QOL の変化の相関関係については Spearman の順位相関係数の検定を用いた。統計上の有意水準は両側 5% とした。

III. 結 果

1. 患者背景

対象となった患者は SMI 群 12 例, DPI 群 12 例であった。投与開始時において, 両群の患者背景 (年齢, 男女比, 重症度, 喫煙歴, 吸気流量, 呼吸機能検査, CAT スコア) と評価指標に統計学的有意差は認めなかった (表 1)。

2. QOL

DPI 群の 0 W および 12 W における CAT スコアは, それぞれ 16.0±4.3 および 16.0±5.8 であり, 0 W と比較して 12 W で有意な変化は認められなかった。一方, SMI 群はそれぞれ 19.1±6.4 および 14.8±5.4 であり, 0 W と比較して 12 W で有意な低下が認められた (P=0.003) (図 2)。

3. 呼吸機能

0 W および 12 W において, DPI 群の %FEV₁ はそれぞれ 105.6±20.2%, 106.0±18.3% であり, 0 W と比較して 12 W で有意な差は認められなかった (図 3a)。一方 SMI 群の %FEV₁ はそれぞれ 88.0±29.0%, 94.9±27.9% であり, 0 W と比較して 12 W で有意に増加した (P=

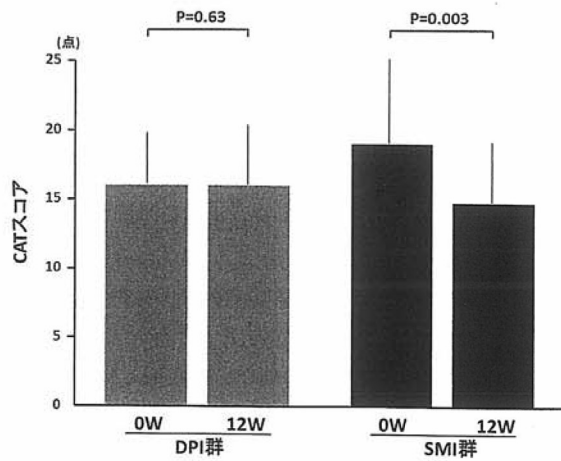


図2 12週間の治療におけるCATスコアの変化
DPI群では有意な変化は認めなかった。SMI群では有意にCATスコアが低下した。

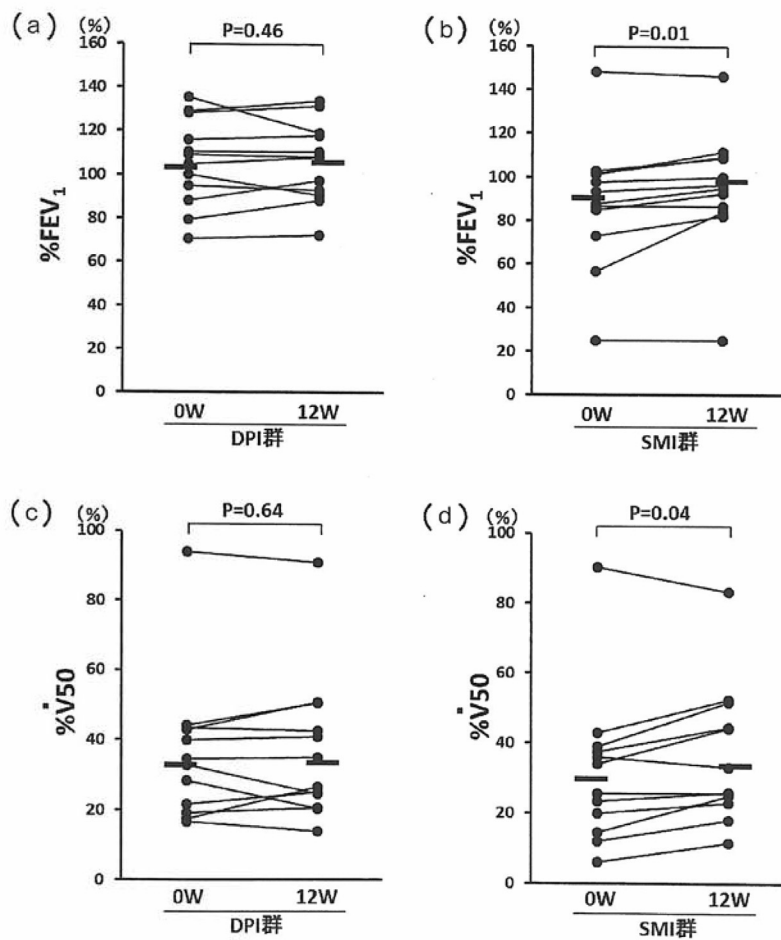


図3 12週間の治療における%FEV₁と%V₅₀の変化
DPI群では%FEV₁と%V₅₀は有意な変化は認めなかった。SMI群では%FEV₁と%V₅₀ともに有意に改善した。

0.01)(図3b)。

またDPI群の%V₅₀は36.2±21.0%, 36.9±21.0%であり, 0Wと比較して12Wで有意な差は認められなかつ

た(図3c)。一方, SMI群の%V₅₀はそれぞれ31.8±21.9%, 36.5±19.8%であり, 0Wと比較して12Wで有意に増加した(P=0.04)(図3d)。

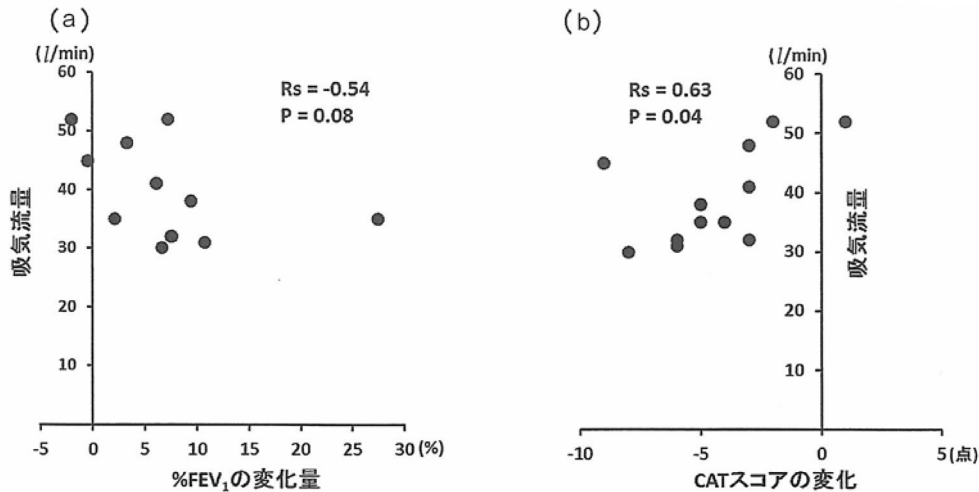


図4 SMI群における吸気流量と%FEV₁およびCATスコアの相関関係
吸気流量と%FEV₁の変化は負の相関関係の傾向を認めた。吸気流量とCATスコアの変化は正の相関関係を認めた。

SMI群における吸気流量と%FEV₁の変化量(12W-0W)は相関係数 -0.54 , $P=0.08$ と負の相関関係の傾向を認めたが有意な関係は認めなかった(図4a)。また同様にSMI群における吸気流量とCATスコアの変化量(12W-0W)は相関係数 0.63 , $P=0.04$ と有意な正の相関関係を認めた(図4b)。

4. 副作用

SMI群およびDPI群ともに、投与期間中に副作用は認めなかった。

IV. 考察

今回筆者らは、DPIにて治療中の高齢COPD患者を対象に、治療薬をDPIからSMIへ変更し呼吸機能、QOLへの影響を検討した。その結果、%FEV₁、 \dot{V}_{50} 、CATによるQOLはいずれもSMIへの投薬変更12週後に統計学的に有意な改善を示した。さらにCATの改善は吸気流量との有意な相関関係を認めた。両群とも、薬剤の副作用と考えられる有害事象は認められなかった。

本研究におけるDPI群はSMI群よりも、統計的な有意差はないものの、呼吸機能が初期値で若干高かった。DPI群では薬剤投与後の気管支拡張効果が数値として見えにくかった可能性があることは否定できない。一方では、COPDの重症度の指標となる%FEV₁および末梢気道の指標とした \dot{V}_{50} は、SMI群で有意に改善した。したがって、DPI群との差については課題が残るものの、エアロゾル化率や粒子径分布の違い⁴⁾など幾つかの点において、末梢気道に到達しやすいなどのSMIの特性が高齢COPD患者

では有利であるとする今回の仮説を支持する方向の結果と考えられる。

DPI群とSMI群のCATスコア初期値についても、両群間に統計学的な有意差はないものの、DPI群の平均スコアは若干低かった。したがって、今回の研究におけるDPI群はSMI群に比べて気管支拡張剤のCATスコアへの効果が表れにくかった可能性は否定できない。しかし、少なくとも、今回のSMI群では、12週間で4.3点のCATスコアの改善を認めた。報告によると、COPD増悪時のCATスコアの変化は4.7点程度であり⁷⁾、今回の変化幅はそれに匹敵し、SMI群の改善は臨床的に意味のある改善であった可能性が高い。さらに、CATスコアの個々の変化の幅と吸気流量では、有意な相関が認められた。即ち、吸気流量が低いほど、DPIからSMIの切り替えでCATスコアの改善効果が大きかった。吸気流量の低い症例にSMIが有利とする仮説を、CATスコアの観点から支持する結果であると思われる。ただし、本相関はそれほど強い相関ではなく症例数も少なかった。再現性検証のためには多数症例で同様の結果が出ることを確かめ、さらに、吸気流量の低い症例におけるエアロゾルの沈着部位を確認してCATスコアとの関連を確かめることなどが必要と思われる。

COPD患者に対する薬物治療の第1選択薬はLAMAまたはLABAであるとガイドラインには示されているが、どちらの薬剤を先に使用するべきかは明記されていない¹⁾。LAMAにおいては緑内障、前立腺肥大による排尿障害や口渇といった要素を考慮することは必要ではあるが、COPDにおける重要なアウトカムである増悪の予防に関するエビデンスはチオトロピウムで豊富である⁸⁾。また

LABA であるインダカテロールは UPLIFT 試験²⁾のような数年にわたる長期データが少ないことより現時点ではチオトロピウムがより投与しやすいと考える。チオトロピウムにおいては DPI と SMI の 2 剤型がある。DPI と SMI の臨床効果の比較の報告は幾つか存在するが、いずれの報告でも両者は同等の効果を有するとされる⁹⁾。日本人においてもノ瀬らは DPI と SMI の比較試験を行い、同等の有効性、安全性および薬物動態を示すことを報告した¹⁰⁾。しかし、一方で安全性に関するメタ解析において、DPI と比較して SMI が心血管イベントを増加させるとの可能性が指摘された¹¹⁾¹²⁾が、最近の大規模試験(TIOSPIR 試験)で、死亡までの期間および初回増悪までの期間、心血管イベントを含めた安全性がデバイス間で差を認めないことが証明された³⁾。これらの報告のように基本的に DPI と SMI は効果、安全性ともにほぼ同等とは考えられるが、吸気流量を含めた検討はなされていない。今後、COPD の実臨床の場では、筆者らが対象としたような高齢で吸気流量が低下した患者が増加してくるものと考えられる。

大規模臨床試験において SMI が DPI の約 1/4 の吸入薬剤量でほぼ同等の薬剤量の効果を示す⁹⁾¹⁰⁾。その要因としては、SMI と DPI の噴霧の速度や持続時間、粒子径、エアロゾル化率の違いなどが挙げられる⁴⁾。DPI は一定以上の吸気流量が前提のデバイスでもあり、その低下の場合には薬効に影響する可能性がある。今回の研究では高齢者を対象としたが、実際に吸気流量が低下している症例が認められた。本研究の結果は、このような集団で DPI よりも SMI を使用するほうにメリットがあるのではないかと、いう仮説を支持するものと思われた。ただし、今回の対象症例は両群とも比較的軽症患者が中心である。COPD の重症例では吸気流量が低いと報告されている¹³⁾。したがって、重症例でも SMI のメリットがあるものと思われるが、実際には、検証を要する課題としておきたい。

今回、筆者らは高齢 COPD における SMI の有用性について検討した。高齢 COPD 患者では、DPI と比較して SMI のほうがより治療効果が高い可能性が示唆された。今後は重症度の違う患者を含めた多数例での検討を行った

うえで SMI の優位性については判断する必要がある。

文 献

- 1) 日本呼吸器学会 COPD ガイドライン第 4 版作成委員会, COPD (慢性閉塞性肺疾患)診断と治療のためのガイドライン, 第 4 版, メディカルレビュー社, 東京:2013
- 2) Tashkin DP, *et al.* A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 359(15): 1543—1554, 2008
- 3) Wise RA, *et al.* Tiotropium Respimat Inhaler and the Risk of Death in COPD. *N Engl J Med* 369(16): 1491—1501, 2013
- 4) 田村弦ほか, チオトロピウム吸入デバイス, ハンディヘラーとレスピマットの性能比較, 呼吸 31(11): 1065—1069, 2012
- 5) 大道光秀ほか, COPD 患者における吸気流速調査について, 日呼吸会誌 49(7): 479—487, 2011
- 6) Jones PW, *et al.* Development and first validation of the COPD assessment Test. *Eur Respir J* 34: 648—654, 2009
- 7) Mackay AJ, *et al.* Usefulness of the Chronic Obstructive Pulmonary Disease Assessment Test to evaluate severity of COPD exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 185(11): 1218—1224, 2012
- 8) Decramer ML, *et al.* Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study. *Lancet Respir Med* 1(7): 524—533, 2013
- 9) Van Noord JA, *et al.* The efficacy of tiotropium administered via Respimat Soft Mist Inhaler or HandiHaler in COPD patients. *Respir Med* 103: 22—29, 2009
- 10) Ichinose M, *et al.* Tiotropium 5 mg via Respimat and 18 mg via Handihaler; efficacy and safety in Japanese COPD patients. *Respir Med* 104: 228, 2010
- 11) Dong YH, *et al.* Comparative safety of inhaled medications in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and mixed treatment comparison meta-analysis of randomized controlled trials. *Thorax* 68(1): 48—56, 2013
- 12) Singh S, *et al.* Mortality associated with tiotropium mist inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ* 342: d3215, 2011
- 13) Sanford C, *et al.* Effective delivery of particles with the HandiHaler dry powder inhalation system over a range of chronic obstructive pulmonary disease severity. *J Aerosol Medicine* 14: 309—315, 2001

Abstract

Clinical effects of tiotropium Respimat[®] in elder patients with COPD

Yojiro Onari¹⁾²⁾, Yu Nakanishi¹⁾, Reiko Kochi¹⁾ and Keiichi Kondoh²⁾

1) Department of Respiratory Medicine, Mazda Hospital, Hiroshima
735-8585, Japan

2) Tadanoumi Branch Hospital, Kure kyousai Hospital, Hiroshima 729-
2316, Japan

Background and aim : There is no evidence either tiotropium Respimat[®] (SMI) or HandiHaler[®] (DPI) is better for elder patients with COPD. Methods : Elder patients with COPD (age ≥ 75 , n=24) who had treated with DPI were randomly assigned either to change control medication to SMI or to keep DPI treatment for 12 weeks. Results : At week 12, the SMI group showed significant increase in lung function (%FEV₁, % \dot{V}_{50}) and decrease in CAT score. On the other hand, the DPI group showed no significant in lung function and CAT score. No adverse event was observed in both groups. Conclusion : In elder patients with COPD, there is a possibility as the treatment with SMI does not have any clinical disadvantage and may provide better efficacy in lung function and CAT compared with DPI treatment.

<呼吸器内科>

①治療によりCEAが正常化したアレルギー性気管支肺アスペルギルス症の1例

②中西 雄

③河内礼子、大成洋二郎

④広島医学

⑤Vol.68 No.9 471-474 2015

治療により CEA が正常化したアレルギー性 気管支肺アスペルギルス症の 1 例

中西 雄^{1,2}・河内 礼子¹・大成洋二郎¹

I. 緒 言

Carcinoembryonic antigen (以下, CEA と略す) は, 日常診療において腫瘍マーカーとして幅広く用いられている。悪性腫瘍では, 腫瘍からの CEA の産生亢進と組織構築の崩壊に伴い血清 CEA が上昇するが, 呼吸器良性疾患では上昇し難い。われわれは, 喘息関連疾患であるアレルギー性気管支肺アスペルギルス症 (allergic bronchopulmonary aspergillosis: 以下, ABPA と略す) にて血清 CEA が 21.0 ng/ml まで上昇し, 治療経過とともに正常化した 1 例を経験したため報告する。

II. 症 例

症 例: 69 歳, 女性。

主 訴: 咳嗽・喘鳴。

既往歴: アレルギー歴: 嗜好歴: 特記事項なし。

家族歴: 特記事項なし。

現病歴: X-3 年に咳嗽と喘鳴を主訴に他院を受診し, 精査の結果, ABPA と診断された。経口ステロイドを 1 年間で服用し, 症状は安定していたため, その後, 通院は中断していた。X 年 3 月に咳嗽・喘鳴が出現したため近医を受診し, 右肺の浸潤影を認めため細菌性肺炎と診断された。しかし, Sitafloxacin を 2 週間内服するも症状の改善を認めなかったため精査加療目的にて当科紹介受診した。

来院時現症: 血圧 146/98 mmHg, 脈拍 85 回/分, 体温 37.3℃, 呼吸数 16 回/分, SpO₂ 95% (室内気), 身体所見: 頭頸部異常所見なし, 呼吸音: 全肺野で wheeze 聴取, 心雑音・過剰心音なし, 腹部: 平坦, 軟, 圧痛なし, 皮膚: 異常所見なし, 四肢末梢: 感覚異常なし。

血液生化学検査所見 (表 1): WBC 9,370/ μ l (eosino 10.5%), CRP 4.08 mg/dl と好酸球増多を伴う炎症

表 1 来院時検査所見

<CBC>		<Chemistry>			
WBC	9,370 / μ l	TP	7.8 g/dl	IgE	7,212 IU/ml
Neutro	68.5 %	Alb	4 g/dl	β -D glucan	10 pg/ml
Lymph	15 %	AST	24 IU/l	CEA	21 ng/ml
Mono	5 %	ALT	31 IU/l	CYFRA	2.4 pg/ml
Baso	1 %	ALP	222 IU/l	Pro-GRP	59.1 ng/ml
Eosino	10.5 %	g-GTP	54 IU/l	<Urinary findings>	
RBC	453 \times 10 ⁴ / μ l	LDH	201 IU/l	pH	6
Hb	14 g/dl	BUN	12.1 mg/dl	SG	1.006
Hct	42 %	Cre	0.64 mg/dl	Protein	(-)
Plt	33.2 \times 10 ⁴ / μ l	Na	138 mEq/l	OB	(-)
		K	3.65 mEq/l	RBC	1-4/ HPF
		Cl	101 mEq/l	WBC	1-4/ HPF
		CRP	4.08 mg/dl		
		FPG	91 mg/dl		

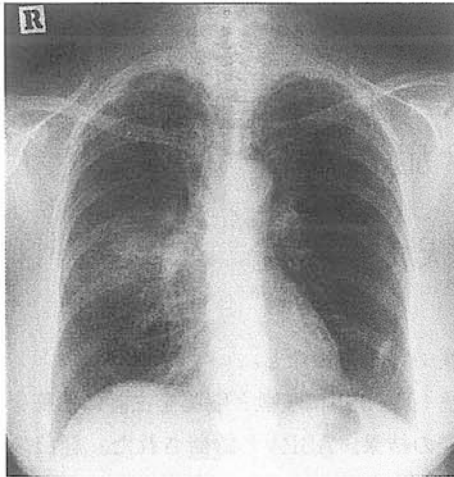


図1 胸部単純 X-P

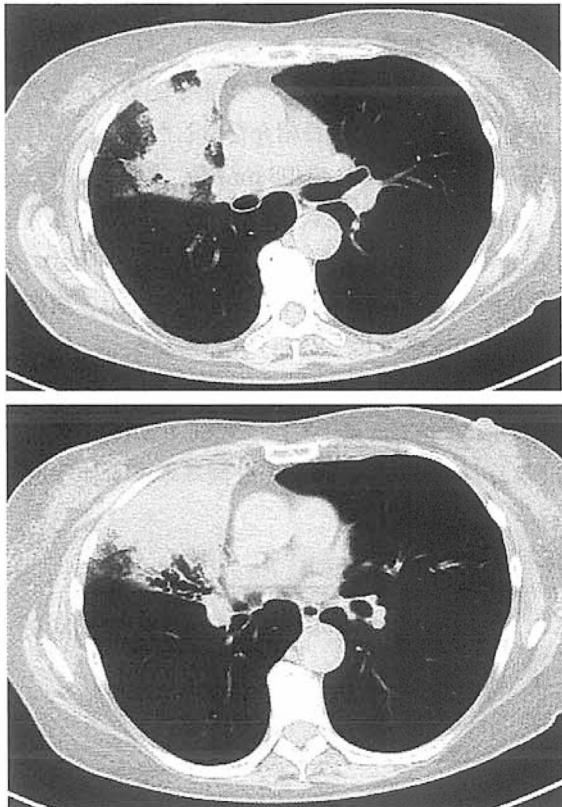


図2 胸部単純 CT



舌区支

右上葉支

右B⁹

図3 気管支鏡検査所見

反応上昇を認め、総 IgE も 7,212 IU/ml と上昇を認めた。CEA は 21.0 ng/ml と高値を示した。

胸部単純 X-P (図 1) : 右肺門部から中下肺野縦隔側中心の浸潤影を認める。左下肺野に石灰化陰影を認める。

胸部単純 CT (図 2) : 右中葉全体の浸潤影と S4 の気管支拡張を認める。

気管支鏡検査所見 (図 3) : 左舌区支, 右上葉支と右 B⁹ に白色粘調の粘液栓を認める。

気管支洗浄液鏡検 : *Aspergillus* 陽性, 気管支洗浄液培養 : *Aspergillus fumigatus*

入院後経過 (図 4) : ABPA の既往に加え, 喘息症状, 好酸球増多を伴う炎症反応上昇と血清 IgE の増加, mucoid impaction を伴う浸潤影を認め, ABPA 再燃と診断した。第 1 病日より Prednisolone (以下, PSL と略す) 30 mg / 日を開始し, 第 4 病日に気管支洗浄液の培養にて *Aspergillus fumigatus* を確認したため Itraconazole (以下, ITCZ と略す) 200 mg / 日も併用した。PSL 開始後は, 咳嗽・喘鳴は徐々に軽快傾向ではあったが, 喀痰排出困難感が持続していた。第 10 病日より Smart Vest[®] の装着を開始したところ, 喀痰排出が良好となり, 血液検査では IgE 値の低下, 胸部レントゲン上の右中肺野の浸潤影も改善した。CEA に関しては, 治療開始前は 21.0 ng/ml と高値であったが, 第 33 病日には 8.8 ng/ml, 第 71 病日には 2.97 ng/ml と症状改善とともに低下を認めた。以後は PSL 5 mg / 日まで減量したが症状の悪化は認めず, CEA の上昇も認めていない。

Ⅲ. 考 察

本症例は, CEA 高値を呈した ABPA に対してステロイド治療をすることで病状の改善とともに CEA の低下を認めた症例である。

経過

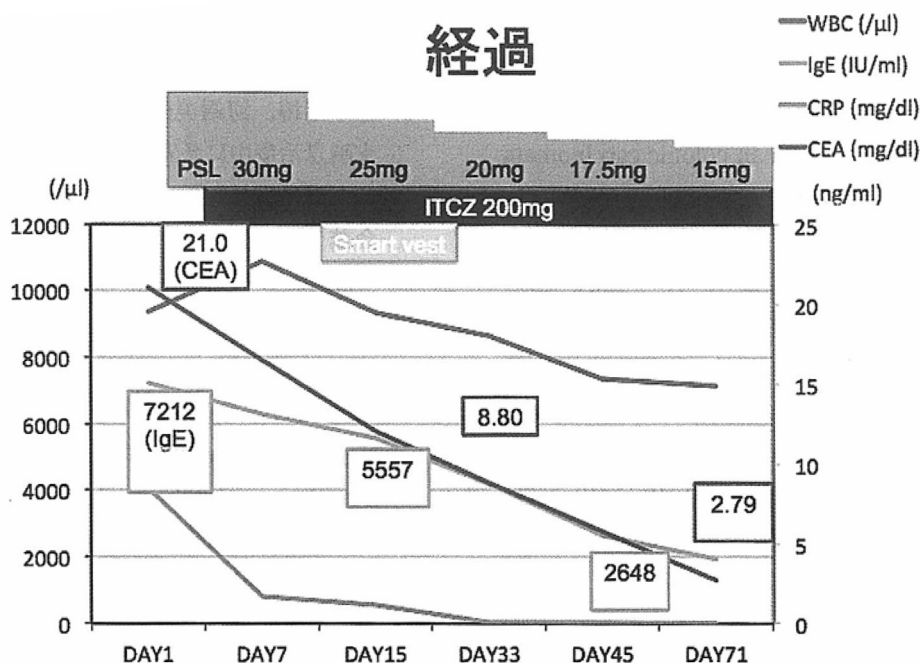


図4 入院後経過

CEAは1965年にGold, Freedmanにより消化器癌と胎児消化器に特異的な抗原として報告され¹⁾、今日のがん診療において腫瘍マーカーとして幅広く臨床応用されている。CEAは、消化管や胆道系の正常粘膜で産生されており、呼吸器系においても気管から肺胞まで広範囲にわたって産生されている。悪性腫瘍では、腫瘍からのCEAの産生亢進や組織構築の崩壊に伴い細胞極性が乱れるため、血中CEAが上昇するとされる²⁾。一方、一部の良性疾患でもCEAの上昇が報告されており、慢性肝炎や肝硬変、潰瘍性大腸炎などの消化器疾患、糖尿病や甲状腺機能異常症などの内分泌疾患、加齢や喫煙でも上昇を認める²⁾⁻⁵⁾。

良性の呼吸器疾患におけるCEAの上昇は、気管支喘息で報告はされているが⁶⁾、 4.2 ± 2.5 ng/mlと正常上限から軽度高値に留まり臨床的意義は乏しい。しかし、粘液塞栓を伴う気管支喘息では有意にCEAが高い傾向を示し(中央値17.3 ng/ml)、粘液栓を伴う領域での気管支肺胞洗浄液中のCEAも高値であったと報告されている⁷⁾。気管支喘息とCEAの上昇についての機序は解明されていないが、気道粘膜の慢性炎症によりCEAの逸脱亢進と粘液栓による気道クリアランスの低下がCEAの上昇を惹起した可能性が考えられる。そのほか、喘息治療中にCEAが102.5 ng/mlと著明高値を来したため肺切除を施行したが、悪性所見を認めず、粘液塞栓・気道上皮で

のCEA免疫染色が陽性であった症例も報告されている⁸⁾。ABPAとCEAの上昇に関する報告では、ABPAの発症・増悪時にCEA高値を認め、ステロイド加療による症状改善とともにCEA値が低下する報告も見られる^{9), 10)}。本症例においてもCEAの上昇を認めたため悪性腫瘍の合併も考慮し精査を行ったが、悪性所見は認めず、ABPAの改善とともにCEAが低下した。

ABPAに伴うCEA上昇の機序は、喘息症状による慢性好酸球炎症により気道上皮の活性化や障害が起こること、好酸球性炎症に粘液栓による気道クリアランスの低下が加わり気道内へのCEA上昇がより惹起すること、気管攣縮や粘膜浮腫による気管内腔の狭小化を来すことなど多くの要素が重なるため起こると推定される。ABPAにCEA上昇が伴う場合には、悪性腫瘍の検索も施行した上で所見が陰性であれば経過観察する選択肢も考慮される。

IV. 結 語

治療によりCEAが正常化したアレルギー性気管支肺アスペルギルス症の1例を経験した。CEA上昇に喘鳴と浸潤影を伴う症例では悪性疾患の除外は必須であるが、喘息やABPAなどの喘息関連疾患に粘液栓が影響している病態も考慮すべきである。

文 献

- 1) Gold P, Freedman SO: Demonstration of tumor-specific antigens in human colonic carcinomata by immunological tolerance and absorption techniques, *J Exp Med*: 121: 439-462, 1965.
- 2) 黒木政秀, 山内 靖: 腫瘍マーカー CEA. *臨床医*: 28 増刊: 1277-1279, 2002.
- 3) 佐野開三: CEA の上昇, *消外*: 5: 710-712, 1982
- 4) Loewenstein MS, Zamcheck N: Carcinoembryonic antigen (CEA) levels in benign gastrointestinal disease status, *Cancer*: 42: 1412-1418, 1978.
- 5) Alexander JC: Effect of age and cigarette smoking on carcinoembryonic antigen levels, *JAMA*: 235: 1975-1979, 1976
- 6) 山田 孝, 佐藤篤彦, 千田金吾, ほか: 気管支喘息患者における血清 CEA の検討, *日胸*: 53: 220-226, 1994.
- 7) 前田由起子, 檜澤伸之, 福居嘉信, ほか: 粘液塞栓を伴う気管支喘息における血清および肺胞洗浄液中 CEA 濃度, *日呼吸会誌*: 42, 2004.
- 8) 粒来崇博, 河端美則, 釣木澤尚実, ほか: 気管支喘息治療中に多彩な画像所見と CEA 高値を示した好酸球性気管支細気管支炎の 1 例, *日呼吸会誌*: 44, 2006.
- 9) Matsuzaki H, Tanaka W, Kojima Y: Elevated CEA levels in sera in patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA), *Euro Respir J*: 38. Suppl 55, 473, 2011.
- 10) Noguchi T, Yamamoto K, Moriyama G: Evaluation of serum levels of carcinoembryonic antigen in allergic bronchopulmonary aspergillosis, *J Nippon Med Sch*: 80: 404-409, 2013.
- 11) Roselli M, Guadagni F, Martini F: Association between serum carcinoembryonic antigen and endothelial cell adhesion molecules in colorectal cancer, *Oncology*: 65: 132-138, 2003.

(受付 2015-7-9)

<呼吸器内科>

①当院における肺結核患者の臨床的検討

②中西 雄

③河内礼子、大成洋二郎

④広島医学

⑤Vol.68 No.9 471-474 2015

当院における肺結核患者の臨床的検討

中西 雄^{1,2}・河内 礼子¹・大成洋二郎¹

I. 緒 言

本邦では、結核症は平成 11 年度に 43,818 人の新規発症患者が見られたが、結核非常事態宣言後より徐々に減少傾向にあり、平成 24 年度には 21,283 人となった。しかし、高齢者結核症の推移にはほぼ変動はなく、全結核患者の約 7 割を 60 歳以上が占めている。特に 80 歳以降の新規登録者数は増加傾向にある。高齢者の増加に伴い、慢性閉塞性肺疾患や悪性腫瘍、脳血管疾患などの基礎疾患を有する症例や非典型的な症状のために受診や診断が遅れやすい傾向にある。

当院は結核病床を有さない急性期 260 床の病院であるが、平成 25 年度に 10 例の結核症を経験したため臨床的検討を行った。

II. 対象と方法

平成 25 年 4 月 1 日から平成 26 年 3 月 31 日までの 1 年間に当院で診断した活動性結核症（粟粒結核 1 例を含む）を対象とし、retrospective に検討を行った。来院時における年齢、性別、Performance Status (PS)、基礎疾患、バイタルサイン、血液検査所見、画像所見を評価項目とした。死亡例についても検討を行った。

なお、統計学的検討は χ^2 検定、Mann-Whitney 検定を使用し、統計上の有意水準は両側 5%とした。

III. 結 果

1. 患者背景 (表 1)

対象患者の患者背景を (表 1) に示す。総患者数 10 名 (男 9 名/女 1 名) で平均年齢は 80.3 ± 8.0 歳で全例 65 歳以上であった。PS に関しては、PS 0-2 が 7 名、PS 3-4 が 3 名であった。基礎疾患に関して

は、悪性腫瘍 6 名 (前立腺癌 2 名、胃癌 2 名、婦人科腫瘍 1 名、膀胱腫瘍 1 名)、気腫肺 9 名、肺結核罹患歴 3 名、間質性肺炎 2 名、糖尿病 2 名であった。

2. 来院時現症 (表 2)

来院時所見では有症状例が 9 名であり、そのうち 8 名が呼吸器症状を呈した。呼吸器症状を呈した 8 名のうち 5 名が呼吸不全を伴っていた。BMI は $19.1 \pm 4.4 \text{ kg/m}^2$ であった。

表 1 患者背景

患者背景 (n=10)	
男/女	9/1
年齢 (歳)	80.3 ± 8.0
~64 歳/65~74 歳/75 歳~	0/3/7
自宅/施設入所	7/3
Performance Status (0-1/2/3/4)	4/3/2/1
喫煙歴 (current+ex/never/unknown)	6/1/3
基礎疾患 あり/なし	10/0
悪性腫瘍	6
気腫肺	9
肺結核罹患歴	3
間質性肺炎	2
糖尿病	2
胃切除	1
心疾患	1
経口ステロイド	1

表 2 来院時現症

症状 (あり/なし)	9/1
咳嗽 3, 喀痰 2, 呼吸苦 5, 発熱 5, 意識障害 1	
バイタルサイン	
血圧 (mmHg)	$135 \pm 15/77 \pm 15$
心拍数 (回/min)	94 ± 19
体温 (°C)	36.0 ± 4.0
SpO ₂ (<90%/≥90%)	5/5
BMI (kg/m ²)	19.1 ± 4.4

表3 血液検査所見

全血算		生化学	
白血球数	8,603±3,252 / μ l	TP	6.6±0.89 g/dl
好中球数	7,210±3,303 / μ l	Alb	2.96±0.7 g/dl
リンパ球数	790±637 / μ l	AST	65±85 IU/ml
Hb	12.5±1.1 g/dl	ALT	37±28 IU/ml
Plt	25.7±7.8×10 ⁴ / μ l	BUN	21.7±15.8 mg/dl
		Cre	0.76±0.38 mg/dl
		CRP	6.49±3.54 mg/dl

3. 血液検査 (表3)

血液検査所見では白血球数は8,603±3,252/ μ lと正常範囲内であったが、CRPは6.49±3.54 mg/dlと軽度上昇を認めた。末梢血リンパ球数790±637/ μ l、血清Alb値2.96±0.7 g/dlと低値を認めた。トランスアミナーゼ、BUNに関しては循環不全を伴った例も認めため軽度高値であった。

4. 画像所見

画像所見は日本結核病学会病型分類に則り分類した。空洞の有無に関しては、空洞を有する例が4名、非空洞例が5名、胸部陰影は比較的広範囲に認められる例が多かった。

5. 診断 (表4)

症状発現から受診までの日数は47.7±119.4日で、受診から診断までの日数は3.9±4.3日であった(気管支鏡検査陰性例で診断まで182日間要した1症例は除く)。喀痰抗酸菌塗抹が陽性であった7例の診断までの日数は4.1±4.6日であった。当院で診断した結核症は、全症例で結核 Polymerase Chain Reaction

表4 診断

	肺結核 (n=8)	粟粒結核 (n=1)
症状発現～受診までの日数	47.7±119.4日	2日
受診～診断までの日数	3.9±4.3日	5日
喀痰検査 (n=8)	4.1±4.6日	5日
気管支鏡検査 (n=1)	2.0日	
喀痰検査 (n=7)		
抗酸菌塗抹	7	0
PCR	7	1 (喀痰/尿)
培養	7	1 (喀痰)
気管支鏡検査 (n=1)		
抗酸菌塗抹	1	
PCR	1	
培養	1	
	Mean ± SD	

気管支鏡検査陰性例で診断まで182日間要した1症例は除く

(PCR)、結核菌培養検査が陽性であった。

6. 死亡例の検討 (表5)

当院で経験した結核症のうち6例が死亡した。少数例ではあるが、死亡例についても検討を行った。

生存例/死亡例の年齢は、73.3歳/81.3歳と死亡例で比較的年齢が高く、また、PS不良例も死亡しやすい傾向にあった。また、死亡例6名中5名が低酸素血症を来しており、有意に死亡率が高かった (p=0.009)。

血液検査所見では、末梢血リンパ球数 (/ μ l) (生存例/死亡例 1,434±339/462±482, p=0.039)、血清Alb値 (g/dl) (生存例/死亡例 3.77±0.25/2.57±0.43, p=0.02) であり、死亡例では生存例と比較して末梢血リンパ球数の低下と血清Alb低値を認めた。

IV. 考 察

近年、結核症は社会背景と化学療法の進歩により全体数は減少傾向にあり、日常診療では意識されにくい疾患となっている。しかし、60歳以上の高齢者結核の患者数に関しては、ここ10年間ではほぼ変化がなく、80歳代以降に関しては増加傾向にある¹⁾。本邦では平成25年度の平均寿命が、男性が80.21歳、女性が86.61歳と世界的にも著しい高齢化が進んでおり、特にわが国の高齢者は結核既感染患者である確率が高い。そのため、栄養状態の悪化や免疫能の低下、生物学的製剤の使用により結核発症や再燃のリスクが増加する²⁾⁻⁴⁾。実際に、悪性腫瘍や糖尿病、脳血管疾患、心疾患、慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease: 以下、COPDと略す)、胃切除は肺結核のリスク因子として挙げられ⁵⁾、当院の検討でも、悪性腫瘍6名、気腫肺9名、胃切除1名であり過去の報告と同様であった。また、糖尿病に関してはリスク因子ではあるものの高齢者結核では若年者と比べて少ないことが示されており⁶⁾、

表5 生存例/死亡例の比較

患者背景 (n=10)		生存例 (n=4)	死亡例 (n=6)	P-value
平均年齢 (歳)		73.3	81.3	0.135
PS (0-2/3-4)		4/0	3/3	0.09
症状				
咳嗽		3	0	0.011
喀痰		1	1	0.747
発熱		2	2	0.059
バイタルサイン				
血圧 (mmHg)		133.0/79.3	128.7/76.3	0.796
心拍数 (回/min)		89.3	96.7	0.518
体温 (°C)		37.5	35.2	0.366
SpO ₂ (≥90%/<90%)		4/0	1/5	0.009
BMI (kg/m ²)		20.8	16.8	0.288
全血算				
白血球数	/μl	8,517 ± 3,884	8,646 ± 3,298	0.897
好中球数	/μl	6,171 ± 3,877	7,730 ± 3,236	0.439
リンパ球数	/μl	1,434 ± 339	469 ± 482	0.039
Hb	g/dl	12.7 ± 1.2	12.5 ± 1.20	0.796
Plt	×10 ⁴ /μl	18.5 ± 10.3	29.2 ± 3.70	0.197
生化学				
TP	g/dl	7.20 ± 0.19	6.33 ± 0.97	0.121
Alb	g/dl	3.77 ± 0.25	2.57 ± 0.43	0.020
AST	IU/ml	27.3 ± 5.86	86.5 ± 99.5	0.605
ALT	IU/ml	26.0 ± 11.1	39.7 ± 34.7	1.000
ALP	IU/ml	409 ± 221	255 ± 66.0	0.301
BUN	mg/dl	12.4 ± 2.89	26.4 ± 19.1	0.121
Cre	mg/dl	0.73 ± 0.12	0.79 ± 0.51	0.439
CRP	mg/dl	4.60 ± 3.82	7.43 ± 3.67	0.796
χ ² 検定, Mann-Whitney 検定				

当院の検討でも2名のみであった。

症状に関しては、医療機関受診時に症状がない例や倦怠感や食欲低下などの症状で受診する例も多く、呼吸器症状を呈する症例は3割との報告⁷⁾もあるが、本検討では、8名が咳、痰、呼吸苦などの呼吸器症状を呈していた。

画像所見に関しては、肺尖部ないしS6に空洞や周囲の散布影を呈する例が典型的とされるが⁸⁾、加齢に伴い空洞形成の割合が少なくなるとの報告も見られる^{9),10)}。山口らによれば、空洞を有する肺結核は75歳以上の患者では6割程度で、対象となっている45~54歳の中年者と比較して有意に空洞例が少ないことを報告している¹¹⁾。本検討では全例が高齢者であるため若年者との比較はできないが、空洞例は4例(40%)であり、山口ら¹¹⁾の報告と類似した結果であった。また、吉川ら¹²⁾は、肺気腫を有する結核患者では肺炎様の陰影を呈する場合があることを

報告している。基礎疾患を有する例では下肺のみの陰影を呈する場合も認められるため^{5),13)}、経過が長い例や抗菌薬治療不応例では結核症を考慮する必要がある。

診断に関しては、Interferon-gamma Release Assays (以下、IGRAsと略す)も頻用されているが、重要な事柄は核酸同定法と結核菌培養、結核菌感受性の同定であり、本症例でも全症例で核酸同定法と結核菌培養を確認した。可能な限り喀痰や胃液の採取を行うことが望ましいが、困難な場合には気管支鏡検査も考慮する。核酸同定法は、喀痰塗抹陰性例でも陽性となることがあるため、必須の検査である。さらに、培養で生菌を確認することも重要である。IGRAsに代表されるQuantiFERON[®]TB Gold (QFT-3G)やT-SPOT[®].TB (T-SPOT)は高感度かつ特異度も高いとされるが¹⁴⁾、結核既感染患者が多いわが国では活動性結核との鑑別が困難である。また、高齢者や免

疫能の低下した患者では偽陰性も報告される。本検討では、多くの症例は IGRAs を施行しなかったが、診断に 6 ヶ月間要した症例では T-SPOT 陽性であり、結核を疑う根拠となった。診断に苦慮する症例に関しては考慮すべき検査かもしれないが、基本的には補助診断であることを認識すべきである。

臨床検査に関しては、血清 Alb や末梢血リンパ球数の低下は高齢者における肺結核のリスク因子とされる¹⁰⁾。また、本検討においては少数例の検討であるが統計学的検討を行ったところ、血清 Alb 低値は死亡率とも関連があり¹¹⁾、有意に死亡率が高かった。血清 Alb 低値や末梢血リンパ球低下は結核罹患に伴う慢性炎症、もしくは高齢や食事摂取不良に伴うものかは定かではないが、肺結核における栄養管理は治療上の重要課題であると思われる。

V. 結 語

平成 25 年度の当院における肺結核の状況を報告した。肺結核は減少傾向にはあるが、日々の診療において決してまれではない疾患である。患者背景を考慮し、日常診療の中で結核症を意識することが重要であると考えられた。

文 献

- 1) 平成 24 年登録者情報調査年報集計結果／厚生労働省
- 2) Comparison of Younger and Elderly Patients with Pulmonary Tuberculosis, *Respiration*: 55: 75–83, 1989
- 3) Souto A, Maneiro JR, Salgado E, et al.: Risk of tuberculosis in patients with chronic immune-mediated inflammatory diseases treated with biologics and tofacitinib: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and long-term extension studies, *Rheumatology* (Oxford): 53: 1872–1885, 2014.
- 4) 黒田文伸, 山岸文雄, 佐々木結花, ほか: 入院時 Performance Status 不良患者結核の臨床的検討, *Kekkaku*: 77: 789–793, 2002.
- 5) Gabazza E, 田口 修, 山上知也, ほか: Compromised Host における肺結核, *感染症学会雑誌*: 67: 556–560, 1993.
- 6) 山岸文雄, 佐々木結花, 八木毅典, ほか: 肺結核患者における糖尿病合併頻度, *Kekkaku*: 5: 435–437, 2000.
- 7) 豊田恵美子, 町田和子, 長山直弘, ほか: 高齢者結核の臨床的検討, *Kekkaku*: 85: 655–660, 2010.
- 8) 徳田 均: 肺結核症の画像所見-細葉性病変とその諸相, *Kekkaku*: 84: 551–557, 2009.
- 9) 矢野修一, 小林賀奈子, 加藤和宏, ほか: 当院における超高齢結核の特徴, *Kekkaku*: 79: 297–300, 2004.
- 10) Perez-Guzman C, Vargas MH, Torres-Cruz A, et al.: Does aging modify pulmonary tuberculosis? A meta-analytical review, *Chest*: 116: 961–967, 1999.
- 11) 山口泰弘, 川辺芳子, 長山直弘, ほか: 高齢者結核の臨床的特徴についての検討, *Kekkaku*: 76: 447–454, 2001.
- 12) 吉川充浩, 徳田 均, 笠井昭吾, ほか: *Kekkaku*: 85: 453–460, 2010.
- 13) Lee JH, Han DH, Song JW, et al.: Diagnostic and therapeutic problems of pulmonary tuberculosis in elderly patients, *J Korean Med Sci*: 20: 784–789, 2005.
- 14) インターフェロン γ 遊離試験使用指針, *Kekkaku*: 89: 717–725, 2014.
(受付 2015-4-20)