

慢性気管支炎を伴う COPD 患者の治療における

Lung Flute® と Acapella® の比較

Comparison of the Lung Flute® with the Acapella® in the Treatment of COPD with Chronic Bronchitis

Sanjay Sethi, M.D.^{1,2} Jane Maloney, R.N.² Lori Grove, B.S.²

Pamela K. Anderson R.N.²

¹ 退役軍人管理局 ニューヨーク西部健康管理機構 (VA WNY Health Care System)

² ニューヨーク州立大学バッファロー校 (University at Buffalo, SUNY)

通信担当著者: Sanjay Sethi, M.D.

VA WNY Healthcare System (151)

3495 Bailey Avenue Buffalo, NY 14215

電話: 716-862-7875

FAX: 716-862-6526

Email: ssethi@buffalo.edu

資料支援: Medical Acoustics, LLC

<http://medicalacoustics.com>

要約

COPD、すなわち慢性閉塞性肺疾患の特性は粘液分泌過多が病的状態を促し、死亡率の悪化に関連することにある。Lung Flute[®] は息を勢い良く吐き出すことにより低振動音波を発生させ、粘液線毛クリアランスを促進する OPEP (oscillatory positive expiratory pressure、振動性呼気陽圧) デバイスである。当論文では、まず Lung Flute[®]を一日二回使用し続けることにより、慢性気管支炎を伴う COPD の患者に対し臨床的有用性があると仮定する。現在、呼吸分泌物クリアランスのための OPEP デバイスとして有用かつ認可済みのものとして Acapella[®]がある。今回はオープン・ラベルの無作為臨床試験を 40 人の COPD 患者に対し 8 週間にわたり実施し、Acapella[®]を Lung Flute[®]の有効性の比較デバイスとして利用した。結果、上記 40 人のうち 37 人の患者に対する調査が完了した。一次エンドポイントであるベースラインから 24 時間以内の乾痰重量の変化では両者とも同等の効果をもたらした。8 週後の「長期 COPD アンケート」または CCQ (Chronic COPD Questionnaire) による症状判断、そして「セント・ジョージ呼吸系アンケート」または SGRQ (Saint George Respiratory Questionnaire) による「クオリティ・オブ・ライフ」または QOL (Quality of Life) 査定によると、Lung Flute[®]、Acapella[®]両者ともに改善の兆候をみせたが、Lung Flute[®]による改善の方が大きかった。副作用はほぼなく、Lung Flute[®]に息を勢いよく吹きこむおり、筋骨系胸部不快感を感じ、第 1 週で治療を中断した患者が 1 名だけである。Lung Flute[®]と Acapella[®]は COPD における粘液分泌過多の安全かつ効果的な OPEP 治療デバイスとして同等の有効性をもつものである。

はじめに

粘液分泌過多と障害性粘液線毛クリアランスは COPD 患者の罹病率と死亡率に関連する一般的問題である^{1,2}。粘液分泌過多に対する有効、簡便かつ安全な処理が必要とされながらも、現在選択できる療法は数少なく、COPD に対する有効性を裏付けるデータも限られている^{3,4}。Lung Flute[®] は OPEP（振動性呼気陽圧）系の小型自力音響デバイスであり、類似した製品として Flutter[®] や Acapella[®]がある^{5,6}。Lung Flute[®] は勢いよく息を吹き込み、リードを振動させることにより圧力 2.5cms H₂O で周波数 16~22Hz、出力 110~115 dB の音波を発する。この音波は気管気管支ツリーの中まで伝わり、気道内の分泌物を振動させる力を持つ。この振動により下気道の粘液線毛クリアランスを増進させ、痰を誘発させる。この Lung Flute[®]の機能性は診断検査における痰誘発に使用されており、現在、米国食品医薬品局（FDA）認可デバイスとして指定を受けている

Lung Flute[®]がもつ下気道の粘液クリアランスを増進させる作用を長期的に施せば COPD 治療に利用できるとここで仮定する。当論文は人体に対する Lung Flute[®]の治療適用を体系的に評価した初めての報告書である。慢性気管支炎を伴う COPD 患者グループにおける Lung Flute[®]の有効性と安全性を既存デバイスである Acapella[®]（Smiths Medical 社）と比較した。Acapella[®]は同様の原理で作動し、肺分泌過剰障害の治療に有用とされるデバイスである。当研究の一次エンドポイントは Lung Flute[®]と Acapella[®]をそれぞれ使用した患者で 2 4 時間以内の乾痰重量を比較することである。有効性と安全性を計るため COPD 症状、健康状態、スパイロメトリーの肺機能、一日のアルブテロール使用などいくつかの二次エンドポイントも査定した。

方法

研究設計

当研究は新規デバイス Lung Flute[®]と既存デバイス Acapella[®]が同等の有効性を持つことを証明するために 8 週間をかけた無作為対照化並列研究である。当研究はオープン・ラベルであり、臨床試験登録番号は NCT00560105 である。

被験者

プロトコルは退役軍人管理局ニューヨーク西部健康管理機構の対人研究小委員会（Human Studies subcommittee for the VA WNY Healthcare system）により認可を受けた。単一の施設（Buffalo VA

Medical Center) にいて慢性気管支炎を伴う COPD 患者 40 名を登録した。組み込み基準は以下の通り。a) 40 歳以上、b) スパイロメトリーによる気流閉塞の存在、(GOLD ステージ 2-4)、c) 慢性気管支炎の存在 (週のうち多数日にわたり痰を伴う湿性咳がある)、d) 10 pack year 以上の喫煙歴を持つ現役または元喫煙者⁷。除外基準は以下の通り。a) 登録前 8 週間以内に COPD の悪化または COPD による入院があった場合、b) 臨床アセスメントにより喘息と気管支拡張が優勢であると判断された場合、c) 過去に咳による失神をしたことがある場合、d) 妊娠中または育児中の女性 e) 研究手順に応じることができない場合。

訳注：「pack year = 1 日喫煙箱数 X 喫煙年数」。ちなみに 1 箱は 20 本なので
「pack year = (1 日喫煙本数 / 20) X 喫煙年数」ともいえる

手順

当研究はスクリーニング来診、2 週間いつでも立ち寄ることができる介入治療、無作為来診、そして第 1、2、4、6 および 8 週の臨床来診により構成されている。スクリーニング来診で組み込み・除外基準に適合した被験者を登録し、症状とアルブテロールのレスキュー使用を記録するための日誌帳を支給した。加えてその後 2 週間の間に 2 度に渡る 24 時間間隔の痰採取を提出するよう指示した。登録後 2 週間の間に、無作為な来診を行った。24 時間痰採取と日誌 (50% 以上記入) に協力できた被験者に対し無作為に Lung Flute[®] または Acapella[®] を振り分けた。事前に策定されていた無作為表によって無作為化を行った。各デバイスに対する詳細な指示は以下のごとく行った。Acapella[®] を使用する被験者には製造元より提供された使用説明ビデオを見るよう指示し、デバイスは製造元の使用説明に従い各被験者に合わせ調節した。さらにデバイスを 1 日 2 回 (息を 20 回そして咳払いを 3 回) 使用するよう指示をした。Lung Flute[®] を使用する被験者に対してはリードが振動するようにデバイスに息を勢いよく強く 2 回吹き込んだ上で呼吸を 5 回するよう指示した。この動作 10 回とその後の咳払い 3 回を 1 サイクルとし、2 サイクルを一日 2 度行うことを推奨した。ベースラインのスパイロメトリーである CCQ (Chronic COPD questionnaire) と SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire) は無作為来診の時に記入してもらい入手した⁸⁻¹⁰。

被験者には「息切れ咳および痰スコア」または BCSS (Breathlessness cough and sputum score) および 24 時間以内にレスキュー使用したアルブテロールのパフ (吹き込み) 回数を毎晩、日誌に記入するよう指示した¹¹。臨床来診の度に 24 時間痰採取サンプルの回収、臨床試験、副作用の記録、日誌の回収を行った。さらに第 8 週来診の後にスパイロメトリーである CCQ と SGRQ を完成した。来診の度に新しい Lung Flute[®] と交換し、同じ Lung Flute[®] は 1 週間だけ使用するよう患者に指示した。

乾痰重量

收拾された痰は事前に計量された遠心管に移し、その総重量を計った。すべてのサンプルは10,000g、10分間、4℃にて遠心分離機にかけ、上澄みを除去した。残ったペレットと管を再び計量し、その値から管の重さを差し引いて乾痰重量を計算した。

データ分析

一次エンドポイントである乾痰重量は混合モデルを利用し査定した。日々のBCSSスコア変化の測定やベースライン以降のアルブテロール使用など二つの被験者グループに対し混合モデルを適応した。ベースラインから第8週までの二次エンドポイントであるスパイロメトリー測定であるSCRQおよびCCQはpaired t-testにより査定した。p<0.05は有意とした。

結果

被験者

45名を被験者として登録し、うち5名が最初の選定基準（組み込み／除外基準）に適合しなかったか（3名）、登録時と無作為来診の間の指示手順に従わなかった（2名）。残った40名のうち2つのデバイスのどちらかを無作為に（20名ずつ）振り分けた。この40名のうち37名が研究過程を完了した。完了しなかった3名のうち1名はAcapella®（研究プログラムの指示に従わなかった）、2名はLung Flute®（1名は使用中に筋骨系胸部不快感を感じ、1週間で使用を止め、1名は研究プログラムの指示に従わなかった）に振り分けられていた。

40名のベースラインにおける臨床的特徴は表1に記されている。2つのデバイスを使用した患者の間では、人口統計的、喫煙歴、肺機能のいずれの観点からも統計的有意差はなかった。

Lung Flute® と Acapella® の乾痰重量比較

研究過程における乾痰重量による全般的な治療効果検査を行うために混合効果分析を実施した。こうしたモデルはデータの長期的性質を説明するのに役立った。各患者固有の観察結果は関連しているが、患者間では関連性はないと想定した。無作為来診およびその前段階で得た乾痰重量はベースライン測定値としてみなし、第1、2、4、6および8週に得た値により治療効果を調べた。2

4時間痰量においては両デバイス使用において統計的有意な持続的効果は現われなかった（図1）。さらに当研究過程を通じた乾痰重量に対する効果を Lung Flute[®] 対 Acapella[®] で比較したさい、いかなる違いも発見することはできなかった。（ $p=0.94$ ）

スパイロメトリー結果

介入治療の安全性を実証するために事前にスパイロメトリー・データを回収した。無作為来診と第8週において気管支拡張剤使用前後のスパイロメトリーを調べた。両デバイスのパラメータで少々の改善が見られたが、ベースラインと気管支拡張剤使用後のスパイロメトリーではどこにも統計的有意な違いを発見することができなかった（表2）。

CCQ 結果

COPD 症状を評価するうえで CCQ は客観的な検証ツールである。無作為来診と第8週の研究来診が終了した時点で CCQ を測定した。Lung Flute[®] 使用患者の CCQ には著しい改善があった（無作為時 3.24 ± 0.30 、終了時 2.82 ± 0.26 、平均値減少 0.41、 $p=0.007$, paired t-test）。Acapella[®] 使用患者の CCQ には統計的有意な変化は見られなかった（無作為時 2.53 ± 0.20 、終了時 2.29 ± 0.25 、平均値減少 0.24、 $p=0.16$ ）（図2）。二つの CCQ 変化を比較したところ統計的有意な差はない（ $p=0.44$ ）。CCQ の最小有意差（MID：minimal important difference）は 0.4 であり、Lung Flute 使用患者の平均値はそれを超えているが、Acapella[®] 使用患者の平均値はそれを満たしていない。こうした結果は COPD の諸症状の改善において Acapella[®] より Lung Flute[®] の有効性がより高く、またその有効性が臨床的にも有意であることを証明している。

SGRQ 結果

SGRQ は COPD に特化した健康状態アンケートで、よく検証されている。最小有意差は 4。Lung Flute[®] では、8週間の研究終了後の SGRQ 総合スコアは無作為来診のものに比べ、健康状態が 4.71 ± 2.53 SEM（平均値の標準誤差）改善されたが、このスコア差は統計的に有意ではない。SGRQ の 3 領域である症状、活動、影響ではいずれにおいても改善が表れた（表3）。Acapella[®] 使用では、SGRQ 総合スコアにおいても 3 領域においても統計的には微小で有意でない変化に限られた（ 0.44 ± 1.82 ）（表3）。両デバイスの SGRQ 総合スコア差はどちらも統計的に有意なものではなかった（ $p=0.19$ ）。これらの結果は Lung Flute[®] が Acapella[®] より COPD 患者の QOL 改善により大きな効果があったことを表している。

BCSS とアルブテロール使用

BCSSはCOPDの日常的症状を検証する尺度で、最小有意差は0.3である。混合モデル分析ではAcapella[®]においては治療前の 2.82 ± 0.10 から治療期間中の 2.43 ± 0.05 へと 0.35 ± 0.18 の減少を表した(平均値 \pm 平均値の標準誤差)($p=0.05$)。Lung Flute[®]使用者では治療前の 3.79 ± 0.10 から治療期間中の 3.63 ± 0.05 へと 0.26 ± 0.18 の減少を表した(平均値 \pm 平均値の標準誤差)($p=0.16$)。両デバイスの変化は統計的には同レベルであった($p=0.72$)。BCSS評価では両デバイスとも症状の改善を表し、Acapella[®]が微小な臨床的有意な改善の水準にかろうじて届き、比較的大きい効果を見せたといえる。報告された日々のアルブテロール使用はいずれのデバイス使用者においてもあまり変化はなかった。

副作用

当研究において深刻な副作用や死に至る問題はなかった。1名だけ第1週にLung Flute[®]に息を吹き込むおり筋骨系胸部不快感により脱落した。他に3名が第1週に同様の不快感を訴えたが、継続して使用するうち自然に消えていった。Acapella[®]使用者の中からそのような胸部不快感を訴える患者はいなかった。最も一般的な副作用は風邪の症状でAcapella[®]使用者では6エピソード、Lung Flute[®]使用者では3エピソード発生した。当研究中にCOPDの悪化が2件あり、2件ともLung Flute[®]使用者だった。表4では当研究で呼吸性または使用デバイスに関連すると思われる副作用をリストアップした。

考察

Lung Flute[®]はすでに単発的な喀痰誘発に有効で、診断用の痰サンプルを採取するために使用するデバイスとしての認可を受けている。当研究は、治療を目的とした反復使用に関する初めての研究だが、24時間乾痰重量においてLung Flute[®]は同様なデバイスであるAcapella[®]と等しい効果を持つことがわかった。しかしながら、両デバイスとも乾痰重量の一貫した増加を見せなかった。これは肺分泌物過剰障害に対する他の機械的治療に関する研究の所見とも一致している^{3,5,6}。これらの研究によると患者にとってこういった療法は有益のようである。これは乾痰重量が肺クリアランス改善方法の臨床的有効性と有用な関連性がないことを示唆している。乾痰重量の測定には、唾液混入、日々の変異性、嚥下、喀痰の緩和の変化を探知できないことなどの交絡要因がある。

当研究の二次エンドポイントでは臨床的有用性が高く評価されたといえる。Lung Flute[®]と Acapella[®]はどちらも CCQ と BCSS により COPD 症状の改善を見せた。CCQ では Lung Flute[®]が、BCSS では Acapella[®]がより大きな変化を表した。しかしながら、両デバイスの間で統計的に有意な差異はなかった。病気に関連した健康状況は COPD において重要な有用性エンドポイントである。SGRQ の測定では Lung Flute[®] が Acapella[®] に比べ健康状況の改善をより大きく示したが、統計的優勢を持つまでの差には至らなかった。乾痰重量の変化はなかったが、COPD の OPEP 治療における健康状況と症状の主観的有益性は確認することができた。

Lung Flute[®] と Acapella[®] に対し被験者は耐用性を示した。Lung Flute[®] はリードを振動させるために勢いよく息を吐くことが必要だが、患者の 20% に第 1 週で筋骨格不快感が現れた。被験者 20 名のうち 1 名 (5%) だけがこの不快感ゆえにデバイスの使用を中断し、残り 3 名は一時的なものだった。その他の副作用は軽症で治療と関連がない模様だった。Lung Flute[®] の一回使用で最も一般的な副作用だった一時的な喉の刺激は継続使用では見られなかった。

Lung Flute[®] と Acapella[®] による COPD への臨床的有益性に至る作用メカニズムは気道内分泌物の粘膜毛様体クリアランス増大であると仮定する。しかしながら、当研究の 0 限界としては、粘液線毛クリアランス測定方法の欠如が挙げられる。また、その他の限界としてはプラセボをもちいた研究でないことがある。ただし、デバイス使用の研究においてそれは難しい。肺機能や症状悪化の頻度に Lung Flute[®] または Acapella[®] が影響を与えたかなどのパラメータを判断するには介入治療の期間は短すぎ、研究規模も小さすぎた。

COPD の粘液分泌過多治療の有用性を証明した治療法は不足している。現在入手可能な粘液溶解薬や去痰薬は COPD に対する有用性は証明されていない。また N-アセチルシステインやカルボシステインなどの薬剤の有益性はどちらかと言えば粘液溶解効果というよりは抗酸効果と関連付けられている^{12,13}。Acapella[®] や Flutter[®] などの OPEP デバイスを含め、胸部への振動や衝撃および呼吸テクニックなど分泌過多な肺状態の粘液クリアランスの機械的手法に関しては安定した COPD 患者に対する体系的な検証はなされてこなかった。当研究は OPEP デバイスが粘液分泌過多を伴う COPD 患者にとって潜在的な有益性を持っていることを証明するものである。より長期的な使用をベースとしてさらなる研究を行い、Lung Flute[®] のメカニズムや COPD およびその他の粘液過多性肺疾患に対する臨床的有益性を解明していくべきである。

表 1 対象の人口統計

特徴	Lung Flute [®]	Acapella [®]	p 値
年齢	64.0 ± 2.4	60.9 ± 1.6	0.28
性別	男性：13 女性：7	男性：15 女性：5	0.73
人種	白人：17 アフリカ系：3	白人：15 アフリカ系：5	0.69
喫煙歴 (Pack years)	50.8 ± 3.5	58.3 ± 6.6	0.32
喫煙状況	元喫煙者：11 現役喫煙者：9	元喫煙者：7 現役喫煙者：13	0.34
FEV ₁ (liters)	1.41 ± 0.16	1.43 ± 0.12	0.91
FEV ₁ % 予想	48.3 ± 3.6	46.6 ± 3.0	0.72
FVC (liters)	3.07 ± 0.23	2.95 ± 0.18	0.67
FVC%	83.4 ± 4.5	75.2 ± 3.4	0.16
FEV ₁ /FVC 比	45.3 ± 2.8	48.4 ± 2.8	0.43

FEV₁ = 1 秒中の努力呼気量 (Forced expiratory volume)

FVC = 1 秒中の努力肺活量 (Forced vital capacity)

「pack year = 1 日喫煙箱数 X 喫煙年数」

ちなみに 1 箱は 20 本なので「pack year = (1 日喫煙本数 / 20) X 喫煙年数」ともいえる。

表2 Lung Flute[®]と Acapella[®]患者の無作為来診と第8週来診時の肺機能スパイロメトリー比較

パラメータ	Lung Flute [®]			Acapella [®]		
	無作為来診	第8週来診	p 値	無作為来診	第8週来診	p 値
FEV ₁ (liters)	1.38 ± 0.14	1.44 ± 0.19	0.55	1.43 ± 0.13	1.49 ± 0.14	0.48
FEV ₁ % 予想	46.23 ± 3.65	47.9 ± 4.83	0.56	46.8 ± 4.37	48.6 ± 4.16	0.48
FVC (liters)	3.27 ± 0.25	3.27 ± 0.27	0.95	3.01 ± 0.18	3.17 ± 0.20	0.13
FVC % 予想	83.9 ± 4.39	84.6 ± 5.45	0.80	75.9 ± 4.58	80.5 ± 4.35	0.09
FEV ₁ / FVC	42.6 ± 2.60	44.0 ± 3.51	0.43	46.8 ± 2.95	47.5 ± 3.04	0.77

表3 ベースラインと第8週 (EOT) の SGRQ 総合スコアと領域スコア

スコア	総合	総合	p 値	症状	症状	p 値	活動	活動	p 値	影響	影響	p 値
	ベース ライン	EOT		ベース ライン	EOT		ベース ライン	EOT		ベース ライン	EOT	
Lung	51.9 ±	47.2 ±	0.08	68.5 ±	65.1 ± 3.9	0.24	73.8 ±	67.8 ±	0.09	33.8 ±	29.3 ±	0.15
Flute [®]	3.1	4.1		2.7			3.0	4.9		3.7	4.5	
Acapella [®]	45.5 ±	45.0 ±	0.81	63.6 ±	58.1 ± 4.7	0.18	61.8 ±	59.4 ±	0.38	29.7 ±	32.2 ±	0.25
	3.6	4.2		4.2			4.4	4.3		4.1	4.5	

(EOT: End of Treatment 治療終了時)

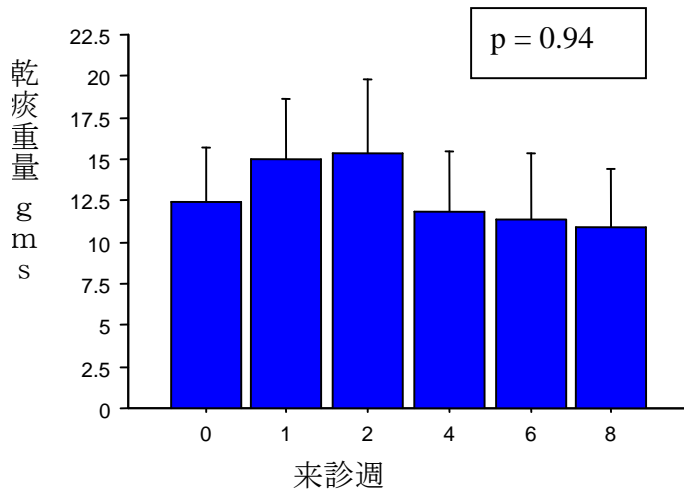
表 4 研究過程における呼吸性かつ治療により生じた副作用

副作用	Lung Flute [®]	Acapella [®]
風邪	3	6
COPD 悪化	2	0
筋骨格胸部不快感	4	0
痰減少	2	1
全身的脱力	0	1
喉不快感	0	1

図1 研究過程における24時間乾痰重量(平均値 ± 1 SEM)

(第0週はスクリーニング来診と無作為来診の間に2度採取した痰の平均値を意味する。)

a) Lung Flute[®]



b) Acapella[®]

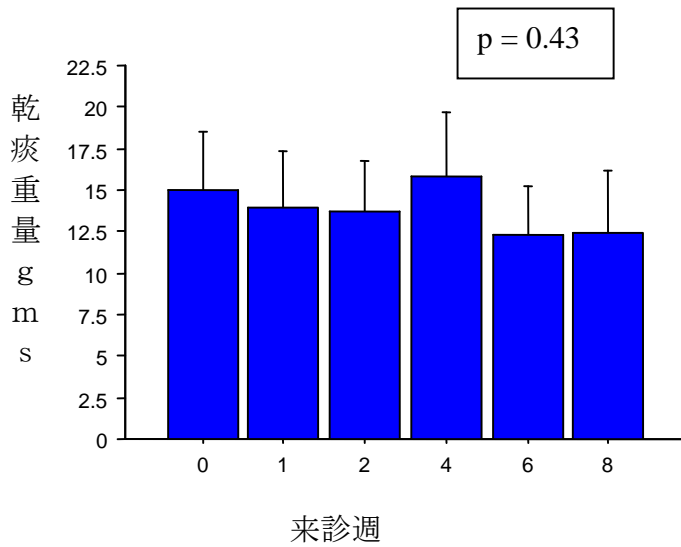
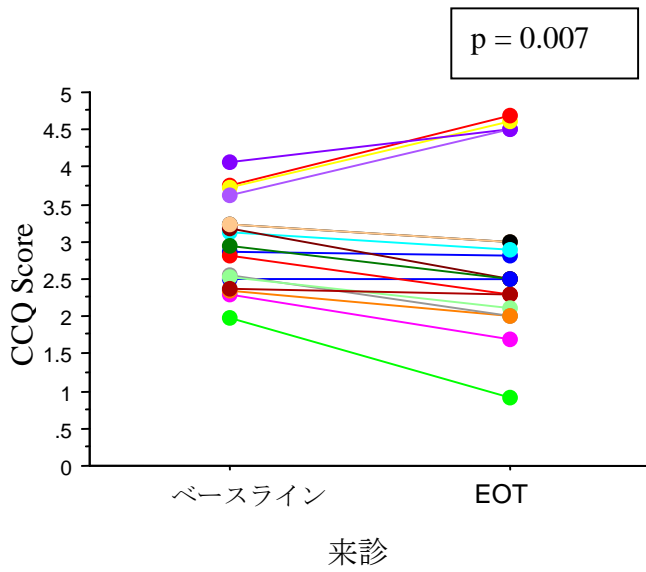


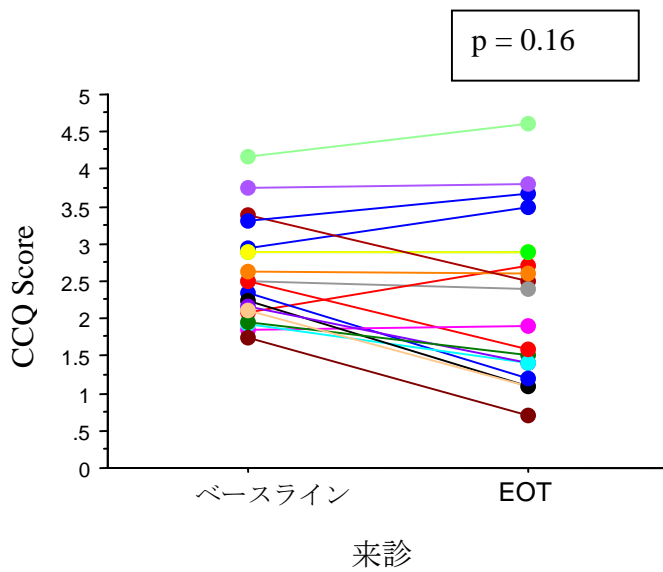
図2 ベースラインから第8週（EOT）におけるCCQスコア変化

（横線は個別の患者データを表している。p値はpaired t-testより得たもの。）

a) Lung Flute[®]



b) Acapella[®]



参考文献

1. Vestbo J, Prescott E, Lange P. Association of chronic mucus hypersecretion with fev1 decline and chronic obstructive pulmonary disease morbidity. Copenhagen city heart study group. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1530-1535.
2. Miravittles M, Calle M, Alvarez-Gutierrez F, Gobartt E, Lopez F, Martin A. Exacerbations, hospital admissions and impaired health status in chronic obstructive pulmonary disease. *Qual Life Res* 2006;15:471-480.
3. Myers TR. Positive expiratory pressure and oscillatory positive expiratory pressure therapies. *Respir Care* 2007;52:1308-1326; discussion 1327.
4. Rogers DF. Mucoactive agents for airway mucus hypersecretory diseases. *Respir Care* 2007;52:1176-1193; discussion 1193-1177.
5. App EM, Kieselmann R, Reinhardt D, Lindemann H, Dasgupta B, King M, Brand P. Sputum rheology changes in cystic fibrosis lung disease following two different types of physiotherapy: Flutter vs autogenic drainage. *Chest* 1998;114:171-177.
6. Patterson JE, Bradley JM, Hewitt O, Bradbury I, Elborn JS. Airway clearance in bronchiectasis: A randomized crossover trial of active cycle of breathing techniques versus acapella. *Respiration* 2005;72:239-242.
7. www.goldcopd.com. Global initiative for obstructive lung disease.
8. Kocks JW, Tuinenga MG, Uil SM, van den Berg JW, Stahl E, van der Molen T. Health status measurement in copd: The minimal clinically important difference of the clinical copd questionnaire. *Respir Res* 2006;7:62.
9. Van Der Molen T, Willemsse BW, Schokker S, Ten Hacken NH, Postma DS, Juniper EF. Development, validity and responsiveness of the clinical copd questionnaire. *Health Qual Life Outcomes* 2003;1:13.
10. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, Littlejohns P. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. The St. George's respiratory questionnaire. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:1321-1327.
11. Leidy NK, Rennard SI, Schmier J, Jones MK, Goldman M. The breathlessness, cough, and sputum scale: The development of empirically based guidelines for interpretation. *Chest* 2003;124:2182-2191.
12. Decramer M, Rutten-van Molken M, Dekhuijzen PN, Troosters T, van Herwaarden C, Pellegrino R, van Schayck CP, Olivieri D, Del Donno M, De Backer W, et al. Effects of n-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (bronchitis randomized on nac cost-utility study, broncus): A randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;365:1552-1560.
13. Zheng JP, Kang J, Huang SG, Chen P, Yao WZ, Yang L, Bai CX, Wang CZ, Wang C, Chen BY, et al. Effect of carbocisteine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (peace study): A randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2008;371:2013-2018.