

臨床研究に関するお知らせ

宮崎大学医学部附属病院 呼吸器・乳腺外科では、下記の臨床研究を実施しています。皆様には本研究の趣旨をご理解頂き、ご協力を承りますようお願い申し上げます。

研究課題名：呼吸器外科手術の周術期管理における気管支拡張剤(グリコピロニウム+インダカテロール)の有効性、安全性評価に関する臨床研究

1. 研究の概要

高齢者の肺癌手術の増加とともに、慢性閉塞性肺疾患(COPD)を合併した手術の機会が増加している。肺癌患者の COPD 合併率は約 10%¹⁾、本邦 COPD 疫学調査(2000 年 1 月-2001 年 1 月)では、40 歳以上成人の 8.5%(男性 13.1%, 女性 4.4%)が COPD に罹患しています。

手術において COPD は、無気肺、肺炎、呼吸器合併症に対して独立危険因子の一つで、COPD 合併例における術後呼吸器合併症の発症の odds 比は、1.79(CI, 1.44 -2.22)、COPD は、肺切除後の合併症率、手術関連死亡率を規定する重要な因子である。COPD 合併患者に対しては周術期に呼吸理学療法などの術後呼吸器合併症対策を講じることが推奨されています。

2013 年 6 月日本呼吸器学会から「COPD 診断と治療のためのガイドライン第 4 版」が発表され、COPD の気流閉塞は、肺気腫病変と末梢気道病変がさまざまな割合で複合的に作用して起こり、その病型は 1) 肺気腫病変が優位である気腫型 COPD、2) 末梢気道病変が優位である非気腫型 COPD があり、慢性気管支炎症状、増悪の頻度、気流閉塞の可逆性、息切れ、体重減少、呼吸不全、肺高血圧などの有無や重症度により、様々に病態が分類されます。

2008 年 COPD 患者に長時間作用型抗コリン薬(チオトロピウム)を投与した UPLIFT 試験が発表され、世界 35 ヶ国で 6000 例の COPD 患者に 4 年間チオトロピウムが投与され、呼吸機能や QOL の改善が維持され、死亡率や急性増悪率が有意に低下しました。

申請者は、肺癌手術の周術期管理として、気管支拡張薬(チオトロピウム)を術前から介入し、呼吸機能改善効果が示され、その有用性について報告してきました。COPD 治療には、長時間作用性抗コリン薬(LAMA)や長時間作用性 $\beta 2$ 刺激薬(LABA)の有効性が報告されています。

世界的には、長時間作用性抗コリン薬(グリコピロニウム、LAMA)+長時間作用性 $\beta 2$ 刺激薬(インダカテロール、LABA)の 2 剤併用療法は、COPD 患者において、投与後 5 分から 24 時間にわたり呼吸機能(FEV1)を改善したという SHINE 臨床試験の報告や、COPD 患者の QOL(SGRQ 総スコア)を改善し、COPD 増悪を抑制したという SPARK 臨床試験の報告がみられます。

肺癌手術の周術期管理において、国内外の外科領域において、抗コリン薬+ $\beta 2$ 刺激薬の 2 剤配合薬(グリコピロニウム+インダカテロール)を用いた周術期の呼吸機能改善効果について検討した臨床研究報告はまだみられない。肺葉切除を行う肺癌患者に新しい気管支拡張薬 2 剤を投与し、呼吸機能改善効果、有効性、安全性について臨床研究を行います。

2. 目的

COPD 治療には、長時間作用性抗コリン薬(グリコピロニウム、LAMA)や長時間作用性 $\beta 2$ 刺激薬(インダカテロール、LABA)の有効性が報告されているが、肺癌手術の周術期管理において、抗コリン薬+ $\beta 2$ 刺激薬の 2 剤配合薬を用いた周術期の呼吸機能改善効果について検討した臨床研究報告はまだみられていません。

肺葉切除を行う肺癌患者に、新しい気管支拡張薬 2 剤を投与し、呼吸機能改善効果、有効性、安全性について検討し、呼吸器外科手術の周術期管理に応用可能か、臨床研究を行います。

3. 対象者

平成 27 年 3 月から平成 31 年 3 月に本院呼吸器・乳腺外科に入院され、呼吸器外科手術の治療

を受けられた方が対象となります。

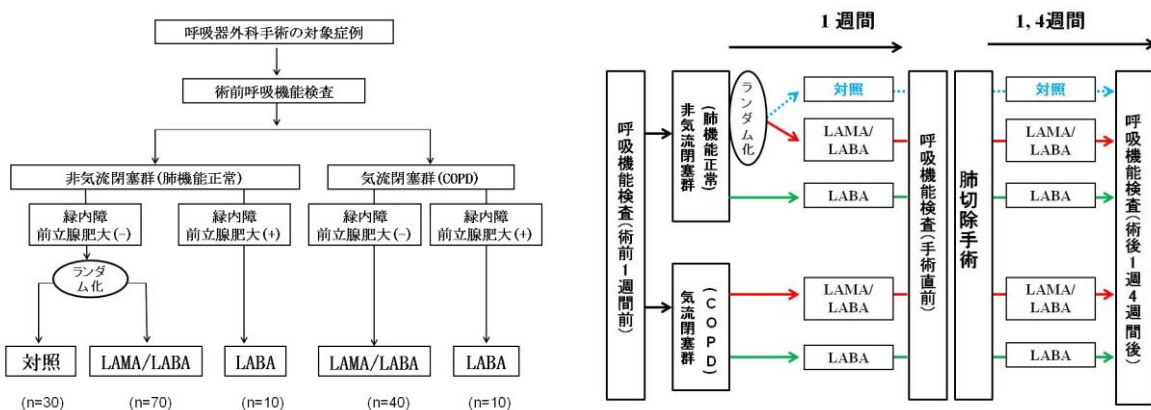
4. 方法

(1) 研究の種類・デザイン

* 非対照、ランダム化、非盲検、並行群間比較、探索的臨床試験。

(2) 試験のアウトライン

対象患者は、当科で施行される開胸または胸腔鏡下による呼吸器外科の手術症例を対象とし、肺癌、胸部悪性疾患（乳癌や大腸癌など他の癌からの転移性腫瘍、その他の悪性腫瘍）、良性肺腫瘍、良性肺疾患で、肺切除が必要と診断された患者、術前に確定診断は得られていないが、肺癌などの悪性疾患が疑われ、胸部異常陰影・腫瘤に対して生検や治療（摘出）を目的に肺切除を行う患者を対象とします。術前に、吸入治療開始前の1回目の呼吸機能検査により、下図のように、1) 気流閉塞群 (COPD 群)、2) 非気流閉塞群 (肺機能正常) の2つに群分けします。



1) 気流閉塞群 (COPD 群) は、COPD の診断基準 (1 秒量 < 70%) を満たす症例とし、前述の GOLD 分類により、I 期～III 期の3つに群分するが、グリコピロニウム+インダカテロール (LAMA/LABA 剤) を術前1週間前より投与する。緑内障・前立腺肥大・排尿障害には、インダカテロール (LABA 剤) を術前1週間前より投与します。

2) 非気流閉塞群 (肺機能正常群) は、緑内障・前立腺肥大・排尿障害には、インダカテロール (LABA 剤) を術前1週間前より投与する。緑内障・前立腺肥大・排尿障害のない症例には、グリコピロニウム+インダカテロール (LAMA/LABA 剤) を投与するが、投与前にランダム化し、LAMA/LABA 剤投与群と非投与群 (対照群) に群分けして、それぞれ、術前1週間前より投与します。

LAMA/LABA 剤、LABA 剤投与群、対照群における、実際のスパイロメトリーの実測値と従来の予測術後肺機能計算式による予測値と、3D-CT 画像解析ソフトウェアによる予測値との乖離の差、補正係数、術前と術後の変化率を算出します。

<術前/術後の息切れ・呼吸困難の自覚症状の変化> Cancer Dyspnea Scale、COPD アセスメントテスト (CAT) の質問票を用いて、評価します。

<QOL 指標の術前術後の変化> EORTC QOL-C30/LC-13、SGRQ 総スコア (St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) スコアの低下は改善を意味します)

比較検証は、非気流閉塞群 (肺機能正常群) と気流閉塞群 (COPD 群) の比較、サブグループ解析として、LAMA/LABA 剤 vs LABA 剤投与群 vs 対照群で、それぞれ行いますが、

- A) 術前 Baseline (術前吸入前、吸入後の術直前) の呼吸機能改善率、B) 肺切除手術別 (左、右、上葉、中葉、下葉、部分切除、開胸、胸腔鏡下) による肺切除後予測値と術後実測値との変化率、C) COPD 重症度の Gold 分類 I 期～III 期の別による肺切除後予測値と術後実測値との変化率、D) 非気流閉塞群 (正常呼吸機能) における LAMA/LABA 剤投与群、LABA 剤投与群の呼吸機能改善効果と対照群との比較、E) COPD 群、非気流閉塞群 (正常呼吸機能) における LAMA/LABA 剤投与群、LABA 剤投与群、対照群の比較、F) LAMA/LABA 剤投与群 vs LABA 剤投与群 vs 対照群の比較、G) 非気流閉塞群において、(喫煙群 vs 非喫煙群)、LAMA/LABA 剤吸入群、LABA 剤投与群、対照群に

において、呼吸機能改善効果を評価します。

5. 費用負担

この研究を行うあたり、対象となる方が新たに費用を負担することは一切ありません。

6. 利益及び不利益

この研究にご参加いただいた場合の利益・不利益はありません。参加を拒否された場合でも同様です。

7. 個人情報の保護

研究にあたっては、対象となる方の個人を同定できる情報は一切使用しません。

8. 研究成果の公表

この研究で得られた研究成果を学会や医学雑誌等において発表します。この場合でも個人を特定できる情報は一切利用しません。

9. 参加拒否したい場合の連絡先

この研究に参加したくない（自分のデータを使ってほしくない）方は下記連絡先へ遠慮無く申し出てください。また、参加拒否をしたい場合は平成 31 年 3 月 31 日までに申し出てください。

10. 疑問や質問があった場合の連絡先

この研究に関して疑問や質問があった場合は下記連絡先へ遠慮無く連絡をお願いいたします。

宮崎大学医学部附属病院 呼吸器・乳腺外科
講師（病院准教授） 綾部貴典
電話：0985-85-2291
FAX：0985-85-5563