

European Respiratory Society Congress 2015 in Amsterdam での研究成果発表の御報告

東京都立多摩総合医療センター 呼吸器科 阪下健太郎

喀痰誘発研究会の会員の先生方には日頃より大変お世話になっております。この度、オランダのアムステルダムにて開催されたヨーロッパ呼吸器学会(ERS Congress 2015)において、2010年～2013年にかけて喀痰誘発研究会が主導して行われた「誘発喀痰の結核菌検査に関するラングフルート法と高張食塩水法のクロスオーバー試験」の最終結果についてポスター発表をさせて頂きました。研究に参加いただいた各施設の先生方とスタッフの皆様におかれましては、ご尽力いただきまして誠にありがとうございました。

日本とは400年来の交易のあるオランダですが、様々な意味で先進的な国家です。安楽死、同性婚、マリファナの使用、管理された売春を合法化していることで有名です。その根底には、人間の欲が強く関与するこれらの事項について、厳しい統制は逆に水面下の犯罪や、犯罪集団への資金源等の原因となり得るという考えがあるようです。議論は分かれるところですが、有害性や依存性が比較的少ないとされるソフトな(?)麻薬であるマリファナを自由化し、それ以上の危険薬物へ手を染めさせないという狙いもあるようです。また売春についても、職業として国が認めることで、定期的に性感染症検査を義務付け、しっかり収益からは税も徴収することで、統制しつつ、更に税収も得るといふ、なんとも合理的な側面がみられます。こういった側面から見ると、一見自由の国に見えるオランダも、超現実主義に基づいた統制国家という顔を持つのもかもしれません。ご存知のように、オランダは抗生剤の適正使用も厳しく統制されており、今回の教育講演での最新の統計報告は、オランダのMRSAは全黄色ブドウ球菌中の5%以下という驚くべき内容でした。

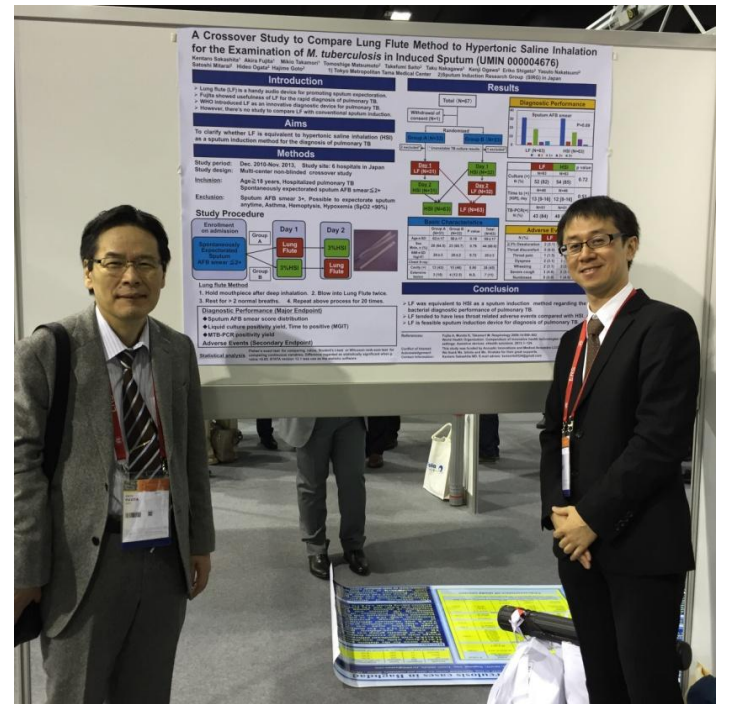
さて、本題に戻りまして、本研究は、わたくしの上司でありました藤田明先生(現多摩南部地域病院 副院長)が主導して喀痰誘発研究会にて研究計画をされた、ラングフルート法と高張食塩水法の結核菌検査に関する喀痰誘発性能の初めての多施設比較試験です。本年4月の喀痰誘発研究会総会の際にその成果を日本語で一度発表させて頂いておりますが、国際学会での発表は初めてとなります。ラングフルートはアメリカでは、2006年よりFDAが診断機器として承認しており、2010年にはCOPDの治療器具としての承認も得ています。ラングフルートの肺結核診断機器としての有用性の報告については、2009年に藤田先生がRespirologyに発表された論文が、ランドマーク論文となっており、2012年には、WHO(世界保健機構)が、この論文を唯一の引用文献として、ラングフルートを資源の少ない環境下での革新的診断機器として紹介しています。

今回の試験はクロスオーバー試験であり、順序を変えて、すべての試験参加患者が、治療初期に別々の日にラングフルート法と高張食塩水法の喀痰採取を行うというもので、主要評価項目である喀痰の塗抹、液体培養、PCRの陽性率に有意差なしという、当初の仮定に沿った結果が得られました。副次評価項目としての有害事象の比較では、設定されたすべての項目で統計学的な有意差は無かったものの、喀痰誘発前後でのSpO2の低下の程度、咽頭違和感、咽頭痛においては、ラングフルート法のほうが有害事象の頻度が少ない傾向にありました。

本研究の結果として、ラングフルート法は喀痰誘発の性能について、高張食塩水法に劣らないこと、有害事象についてはラングフルート法のほうが少ない可能性が示唆されました。日本を含めた先進国においては、電力へのアクセスは基本的にどこでも容易であり、ネブライザーはほとんどの施設で利用可能と思われる、利便性やコストについては、ラングフルート法も高調食塩水法もあまり差がない可能性がありますが、主な結核の高蔓延国においては、ネブライザー機器、電力へのアクセス共に困難な地域があることは間違いないと思われる、そういった環境において、電力も追加の接続機器等何も必要とせず、同一人物内でも短時間に反復が可能な喀痰誘発器具であるラングフルートは、利便性が勝ると予想されます。

発表はポスター発表でしたが、オーガナイザーの先生方からは、鋭い指摘が入りました。HIV感染合併の肺結核で問題となる、喀痰塗抹陰性における培養陽性率やPCRについてのラングフルート法と高張食塩水法との比較を検討の有無について聞かれました。実際はその解析は行っていなかったため、施行していない旨を伝えましたが、解析可能なデータであったため、帰国後に新たに解析したところ、塗抹陰性検体の培養陽性率は両群とも8割前後で有意差なく、PCRの陽性率も同程度で有意差は無いという結果であり、ご質問いただいた南アフリカの先生には非常によいご指摘を頂いたと思っています。

本研究の成果につきましては、年内に論文投稿を行う予定としております。投稿の際には協力施設の先生方にも御協力をいただくことになるかと思いますが、その際には何卒よろしくお願い申し上げます。



A Crossover Study to Compare Lung Flute Method to Hypertonic Saline Inhalation for the Examination of *M. tuberculosis* in Induced Sputum (UMIN 00004676)

Kentaro Sakashita¹ Akira Fujita¹ Mikio Takamori¹ Tomoshige Matsumoto² Takefumi Saito² Taku Nakagawa² Kenji Ogawa² Eriko Shigeto² Yasuto Nakatsumi² Satoshi Mitarai² Hideo Ogata² Hajime Goto²
 1) Tokyo Metropolitan Tama Medical Center 2) Sputum Induction Research Group (SIRG) in Japan

Introduction

- Lung flute (LF) is a handy audio device for promoting sputum expectoration.
- Fujita showed usefulness of LF for the rapid diagnosis of pulmonary TB.
- WHO introduced LF as an innovative diagnostic device for pulmonary TB.
- However, there's no study to compare LF with conventional sputum induction.

Aims

To clarify whether LF is equivalent to hypertonic saline inhalation (HSI) as a sputum induction method for the diagnosis of pulmonary TB

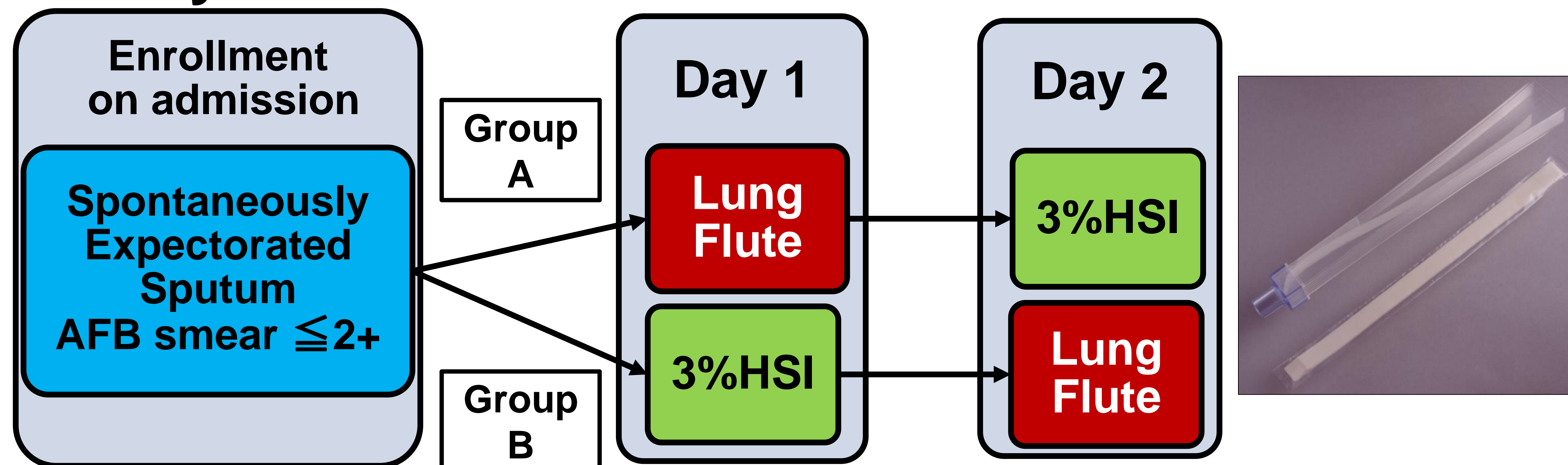
Methods

Study period: Dec. 2010-Nov. 2013, **Study site:** 6 hospitals in Japan
Study design: Multi-center non-blinded crossover study

Inclusion: Age ≥ 18 years, Hospitalized pulmonary TB
 Spontaneously expectorated sputum AFB smear $\leq 2+$

Exclusion: Sputum AFB smear 3+, Possible to expectorate sputum anytime, Asthma, Hemoptysis, Hypoxemia (SpO₂ <90%)

Study Procedure



Lung flute Method

1. Hold mouthpiece after deep inhalation.
2. Blow into Lung Flute twice.
3. Rest for > 2 normal breaths.
4. Repeat above process for 20 times.

Diagnostic Performance (Major Endpoint)

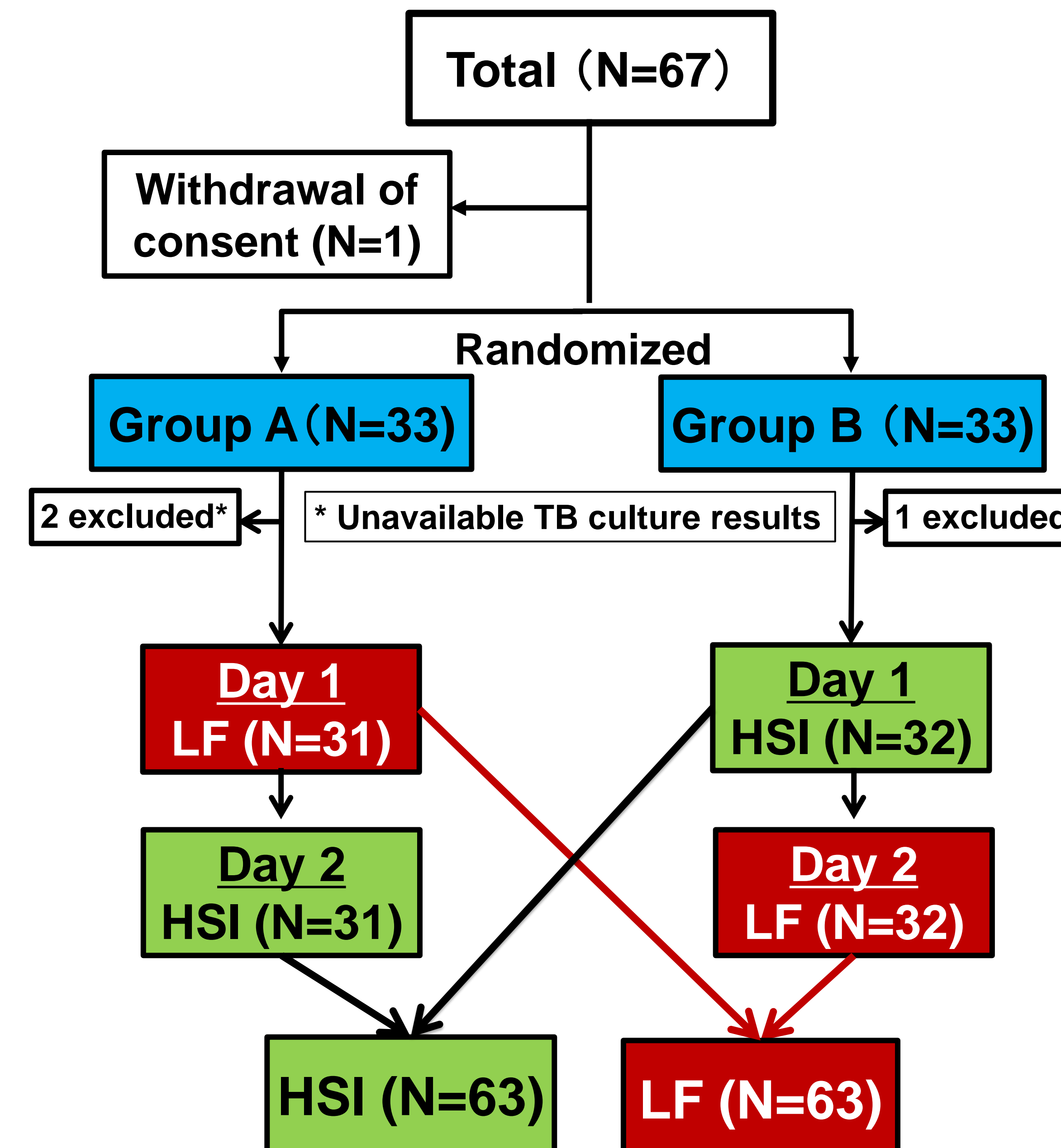
- ◆ Sputum AFB smear score distribution
- ◆ Liquid culture positivity yield, Time to positive (MGIT)
- ◆ MTB-PCR positivity yield

Adverse Events (Secondary Endpoint)

Statistical analysis

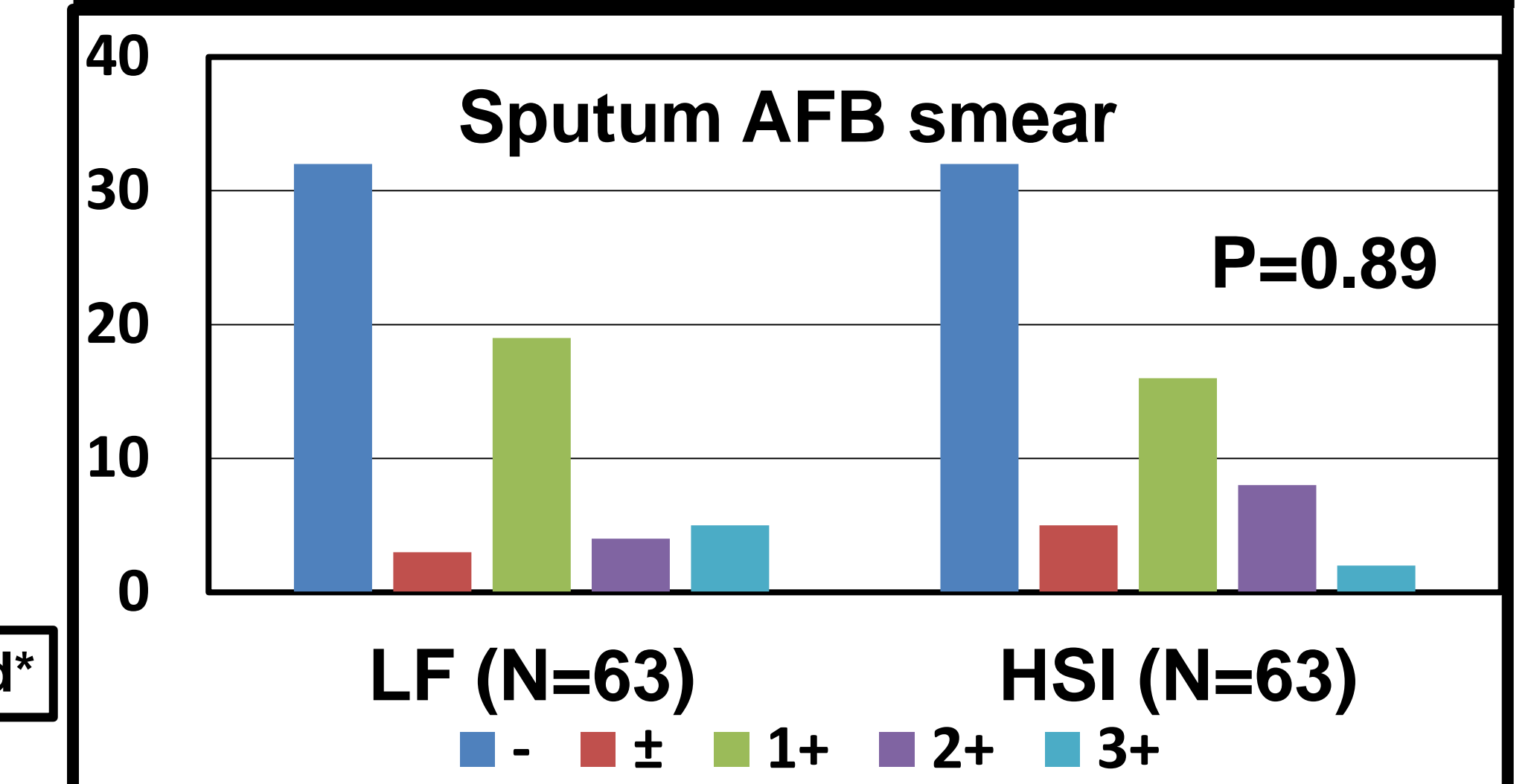
Fisher's exact test for comparing ratios, Student's t-test or Wilcoxon rank-sum test for comparing continuous variables, Difference regarded as statistically significant when p value <0.05. STATA version 12.1 was use as the statistic software.

Results



Basic Characteristics				
	Group A (N=31)	Group B (N=32)	P value	Total (N=63)
Age \pm SD	62 \pm 17	56 \pm 17	0.19	59 \pm 17
Sex				
Male, n (%)	20 (64.5)	23 (68.7)	0.79	44 (66.6)
BMI \pm SD (kg/m ²)	20 \pm 3	20 \pm 2	0.72	20 \pm 3
Chest X-ray				
Cavity (+)	13 (43)	15 (46)	0.80	28 (45)
Extensive lesion	3 (10)	4 (12.5)	N.S.	7 (11)

Diagnostic Performance



	LF	HSI	p value
Culture (+) N (%)	N=63 52 (82)	N=63 54 (85)	0.72
Time to (+) [IQR], day	N=46 13 [9-16]	N=46 12 [8-16]	0.51
TB-PCR(+) N (%)	N=51 43 (84)	N=51 40 (78)	0.50

Adverse Events

N (%)	LF	HSI	p value
$\geq 3\%$ Desaturation	2 (3.1)	7 (11.1)	0.08
Throat discomfort	0 (0.0)	2 (3.1)	0.24
Throat pain	1 (1.5)	6 (9.2)	0.11
Dyspnea	2 (3.1)	2 (3.1)	N.S.
Wheezing	2 (3.1)	2 (3.1)	N.S.
Severe cough	3 (4.6)	2 (3.1)	N.S.
Numbness	0 (0.0)	1 (4.6)	N.S.

Conclusion

- LF was equivalent to HSI as a sputum induction method regarding the bacterial diagnostic performance of pulmonary TB.
- LF tended to have less throat related adverse events compared with HSI.
- LF is feasible sputum induction device for diagnosis of pulmonary TB.

References:

Fujita A, Murata K, Takamori M. *Respirology* 2009;14:899–902.
 World Health Organization. Compendium of innovative health technologies for low-resource settings: Assistive devices. *eHealth solutions*. 2013;1–124.

Conflict of Interest:
Acknowledgement:
Contact Information:

This study was funded by Acoustic Innovations and Medical Acoustics LCC.
 We thank Ms. Ishido and Ms. Hiratake for their great supports.
 Kentaro Sakashita MD. E-mail address: kensmile0524@gmail.com