

JHOSPITALIST network

COPD急性増悪の予防に 抗菌薬内服は有効か？

Azithromycin for Prevention of Exacerbations of COPD

2016年5月16日

市立福知山市民病院 総合内科 五島 裕庸

監修 市立福知山市民病院 総合内科 北村 友一

症例

【背景】 HOT 1L導入中でCOPD急性増悪で頻回の入院歴のある
自宅生活中の85歳男性

【主訴】 呼吸困難

【現病歴】 入院3日前から食欲低下があり。入院前日の夜から呼吸困難感が出現。当日の朝になっても症状が改善しないため救急車を要請。ROS陽性：発熱、喀痰の増加、咳嗽

【既往歴】 COPD、2型糖尿病、胃潰瘍、膀胱癌術後

【内服薬】 チオトロピウム吸入用カプセル18 μ g、サルメテロール・フルチカゾン 500ディスカス、カルボシステイン 500mg3T、シタグリプチン50mg、センノシド12mg1T、トリアゾラム0.125mg1T、ガバペンチン200mg2T

【生活歴】 喫煙：ex-smoker 20本/日×60年(5年前から禁煙)

入院時現症

vital : BT 36.6°C, BP 128/78mmHg, HR 98/min,
SpO2 95%(1L O2), RR 26/min

身長 : 164cm, 体重 : 40kg, BMI : 15.6kg/m²

意識レベル : E4V5M6

眼瞼結膜 : 蒼白なし、眼球結膜 : 黄染なし

頸部 : リンパ節触知せず、経静脈怒張なし、斜角筋使用あり、
気管短縮あり

肺 : 両側rhonchi+、early inspiratory crackles+

心 : 整、雑音なし

腹部 : 平坦、軟、自発痛なし、圧痛なし

四肢 : 浮腫なし

検査結果

【血算】 WBC 6,650/uL(Neut 74.7%), Hb 14.0g/dL,
MCV 98.7fl, Plt 13.3万/uL

【生化学】 Na 140mEq/L, K 4.4mEq/L, Cl 92mEq/L,
BUN 24mg/dL, Cre 0.50mg/dL, LDH 262 IU/L
血糖 315mg/dL, CRP 3.34mg/dL

【血液ガス】 1L O₂, RR 26回/分
pH 7.367, pCO₂ 72.6mmHg, pO₂ 72.8mmHg,
HCO₃ 40.7mmol/L

画像検査など

【胸部Xp】 臥位A-P像、横隔膜平低下あり。
左下肺野に透過性低下あり。

【胸部CT】 左下葉背側に浸潤影あり

【喀痰グラム染色】

WBC多数、GPDCメイン

症例のまとめ

HOTIL導入中のCOPD急性増悪で頻回に入院歴のある自宅生活中のADL自立した85歳男性が、入院前日からの呼吸困難感、咳嗽、痰の増加を主訴にERを受診。画像所見から肺炎及びCOPD急性増悪と診断し入院となった。

症例の疑問

COPD急性増悪を頻回に繰り返しているが、内服薬や吸入薬のアドヒアランスも良好である。

COPD急性増悪を起こさないように抗菌薬の予防的内服で頻度を減らすことはできないだろうか？

EBMの5STEPS

Step 1 : 疑問の定式化(PICO)

Step 2 : 論文の検索

Step 3 : 論文の批判的吟味

Step 4 : 症例への適応

Step 5 : Step1-4の見直し

STEP1 疑問の定式化

P：COPD急性増悪を繰り返している患者

I：予防的な抗菌薬投与

C：プラセボ投与

O：COPD急性増悪の頻度を減らす

Step2 論文の検索

pubmedを使用

「prevention exacerbation COPD antibiotics」
をキーワードに、core clinical journalsに限定して検
索を行った。

Step2 論文の検索

PubMed | prevention exacerbation COPD antibiotics |
Create RSS Create alert Advanced

Journal categories
✓ Core clinical journals
Dental journals
MEDLINE
Nursing journals

Summary ▾ 20 per page ▾ Sort by Most Recent ▾ Send to: ▾

Search results

Items: 16

- 16件がヒット。以下の論文を読むことにした。

- [Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD.](#)
- 7. Albert RK, Connett J, Bailey WC, Casaburi R, Cooper JA Jr, Criner GJ, Curtis JL, Dransfield MT, Han MK, Lazarus SC, Make B, Marchetti N, Martinez FJ, Madinger NE, McEvoy C, Niewoehner DE, Porsasz J, Price CS, Reilly J, Scanlon PD, Sciruba FC, Scharf SM, Washko GR, Woodruff PG, Anthonisen NR; **COPD Clinical Research Network.**
N Engl J Med. 2011 Aug 25;365(8):689-98. doi: 10.1056/NEJMoa1104623. Erratum in: N Engl J Med. 2012 Apr 5;366(14):1356.
PMID: 21864166 **Free PMC Article**
[Similar articles](#)

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

AUGUST 25, 2011

VOL. 365 NO. 8

Azithromycin for Prevention of Exacerbations of COPD

Richard K. Albert, M.D., John Connett, Ph.D., William C. Bailey, M.D., Richard Casaburi, M.D., Ph.D., J. Allen D. Cooper, Jr., M.D., Gerard J. Criner, M.D., Jeffrey L. Curtis, M.D., Mark T. Dransfield, M.D., MeiLan K. Han, M.D., Stephen C. Lazarus, M.D., Barry Make, M.D., Nathaniel Marchetti, M.D., Fernando J. Martinez, M.D., Nancy E. Madinger, M.D., Charlene McEvoy, M.D., M.P.H., Dennis E. Niewoehner, M.D., Janos Porsasz, M.D., Ph.D., Connie S. Price, M.D., John Reilly, M.D., Paul D. Scanlon, M.D., Frank C. Sciurba, M.D., Steven M. Scharf, M.D., Ph.D., George R. Washko, M.D., Prescott G. Woodruff, M.D., M.P.H., and Nicholas R. Anthonisen, M.D., for the COPD Clinical Research Network

NEJM 2011;365:689-698

論文の背景

吸入ステロイド、LABA、LAMAの使用によりCOPD急性増悪の頻度を減らせるが、それでも毎年平均1.4回の急性増悪を引き起こす。

Ann Intern Med 2007;146:545-55.

マクロライド系抗菌薬は、免疫調整・抗炎症作用・抗細菌作用を有すると言われている。

Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2008;3:331-50.

小規模スタディでは、マクロライドがCOPD急性増悪の頻度を減らしたというデータがある。

Respiration 2010 September 28, etc

論文のPICO

- P(Patient)
40歳以上でCOPDと臨床的に診断されている患者
- I(Intervention)
アジスロマイシン250mg/日の内服
- C(Comparison)
プラセボ錠を1日1回内服
- O(Outcome)
COPD急性増悪を初めて起こすまでの期間

Patient : inclusion criteria

Eligible participants were at least 40 years of age, had a clinical diagnosis of COPD (defined as having a smoking history of at least 10 pack-years, a ratio of postbronchodilator forced expiratory volume in 1 second [FEV₁] to forced vital capacity of <70%, and a postbronchodilator FEV₁ of <80% of the predicted value), were either using continuous supplemental oxygen or had received systemic glucocorticoids within the previous year, had gone to an emergency room or had been hospitalized for an acute exacerbation of COPD,¹⁹ and had not had an acute exacerbation of COPD for at least 4 weeks before enrollment.

40歳以上でCOPDと臨床的に診断されている患者。HOT導入中、1年以内にステロイド治療を受けた人、COPD急性増悪のためにERを受診したり入院した人、登録前4週間以内にCOPD急性増悪を起こしていない人。

Patient : exclusion criteria

Exclusion criteria were asthma, a resting heart rate greater than 100 beats per minute, a prolonged corrected QT (QTc) interval (>450 msec), the use of medications that prolong the QTc interval or are associated with torsades de pointes (with the exception of amiodarone),³³ and hearing impairment documented by audiometric testing.

- ①喘息患者
- ②安静時のHRが100以上
- ③QTc間隔が450msec以上
- ④QTc間隔を延長させたり、torsades de pointesを起こす薬剤の使用
- ⑤聴力検査で聴力障害のある人

Intervention

We used a prospective, parallel-group, placebo-controlled design. Participants were randomly assigned, in a 1:1 ratio, to receive azithromycin, at a dose of 250 mg orally, or an identical-appearing placebo, once daily. Participants were recruited

アジスロマイシン250mg 1日1回

Comparison

We used a prospective, parallel-group, placebo-controlled design. Participants were randomly assigned, in a 1:1 ratio, to receive azithromycin, at a dose of 250 mg orally, or an identical-appearing placebo, once daily. Participants were recruited

プラセボ 1日1回

Primary outcome

OUTCOMES

The primary outcome was the time to the first acute exacerbation of COPD, with acute exacerbation of COPD defined as “a complex of respiratory symptoms (increased or new onset) of more than one of the following: cough, sputum, wheezing, dyspnea, or chest tightness with a duration of at least 3 days requiring treatment with antibiotics or systemic steroids.”¹⁹ At each clinic visit and telephone con-

COPD急性増悪を初めて起こすまでの期間

Secondary outcome

Secondary outcomes included quality of life, nasopharyngeal colonization with selected respiratory pathogens (i.e., *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, haemophilus species, and moraxella species), and adherence to taking the study drug as prescribed. The St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ, in which scores range from 0 to 100, with lower scores indicating better functioning) and the Medical Outcomes Study 36-Item

①QOL

②鼻咽頭の定着菌(黄色ブドウ球菌、肺炎球菌、ヘモフィリス属、モラキセラ種)

③内服薬の遵守

統計学的分析

STATISTICAL ANALYSIS

We estimated that with enrollment of 1130 subjects, the study would have 90% power to show a significant difference between the two groups in the time to the first acute exacerbation of COPD, assuming that 50% of the participants in the control group¹⁹ and 40% in the azithromycin group²⁵ would have an acute exacerbation, that the rate of nonadherence would be 20%, and that 6% of participants would die or be lost to follow-up during the study (extrapolated from Niewoehner et al.¹⁹), with a two-sided type I error of 0.05.

α level 0.05,

β level 0.1 (power 90%)
に設定

コントロール群は50%が、
アジスロマイシン群は40%が
COPD急性増悪をきたすと仮定

サンプル数は1130人が必要と見積もった。

倫理的配慮

centers in the United States. Written informed consent was obtained from all participants.

倫理的な配慮あり

STEP3 論文の批判的吟味

- ①介入群と対照群は同じ予後で開始したか
 - 患者はランダム割付されていたか
 - ランダム割付は隠蔽化されていたか
 - 既知の予後因子は群間で似ていたか
- ②研究の進行とともに予後のバランスは維持されたか
 - 研究はどの程度盲検化されていたか
- ③研究完了時点で、両群は予後のバランスがとれていたか
 - 追跡は完了しているか
 - 患者は、ランダム割付された集団において解析されたか
 - 試験は早期中止されたか
- ④サンプルサイズは十分か

患者はランダム割付されていたか
ランダム割付は隠蔽化されていたか

STUDY DESIGN AND OVERSIGHT

We used a prospective, parallel-group, placebo-controlled design. Participants were randomly assigned, in a 1:1 ratio, to receive azithromycin, at a dose of 250 mg orally, or an identical-appearing placebo, once daily. Participants were recruited

ランダム割付されている。

ランダム割付の方法は記載なし。

既知の予後因子は 群間で似ていたか

Table 1. Baseline Clinical and Demographic Characteristics of the Patients.*

Characteristic	Azithromycin (N = 558)	Placebo (N = 559)
Age — yr	65±9	66±8
Female sex — no. (%)	229 (41)	227 (41)
Race or ethnic group — no. (%)†		
White	456 (82)	449 (80)
Black	75 (13)	86 (15)
Other	19 (3)	22 (4)
Multiethnic	19 (3)	16 (3)
Postbronchodilator FEV ₁		
Liters	1.10±0.50	1.12±0.52
% of predicted value	39±16	40±16
Ratio of FEV ₁ to FVC — %	42±13	43±13
GOLD stage — no. (%)‡		
II	144 (26)	148 (26)
III	225 (40)	226 (40)
IV	188 (34)	182 (33)
Smoking history — pack-yr	58±32	59±32
Current smoker — no. (%)	119 (21)	127 (23)
Medications for COPD — no. (%)		
Inhaled glucocorticoids only	21 (4)	36 (6)
LAMAs only	34 (6)	43 (8)
LABAs only	15 (3)	6 (1)
Inhaled glucocorticoids and LABAs	104 (19)	125 (22)
Inhaled glucocorticoids and LAMAs	23 (4)	28 (5)
LABAs and LAMAs	30 (5)	23 (4)
Inhaled glucocorticoids, LABAs, and LAMAs	273 (49)	255 (46)
None	58 (10)	43 (8)

Entry criteria		
Acute exacerbation of COPD in previous 12 mo requiring hospitalization or emergency room visit — no. (%)	278 (50)	283 (51)
Systemic glucocorticoids for acute exacerbation of COPD in previous 12 mo — no. (%)	467 (84)	477 (85)
Long-term oxygen — no. (%)	334 (60)	328 (59)
Long-term oxygen as the only criterion — no. (%)	72 (13)	65 (12)

* Plus-minus values are means ±SD. The total numbers in the two groups are the number of participants who were randomly assigned to the group (570 to the azithromycin group and 572 to the placebo group) minus those who did not return for any follow-up assessment (12 in the azithromycin group and the 13 in the placebo group). There were no significant between-group differences ($P>0.05$ for all comparisons). COPD denotes chronic obstructive pulmonary disease, FEV₁ forced expiratory volume in 1 second, FVC forced vital capacity, LABA long-acting beta₂ agonist, and LAMA long-acting muscarinic antagonist.

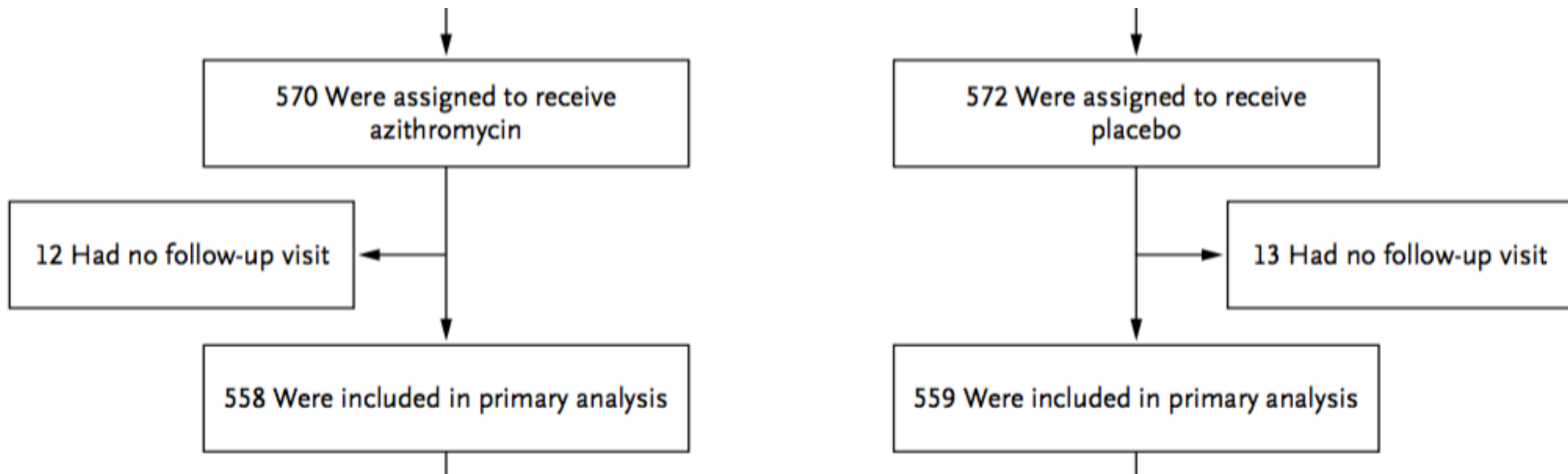
患者背景は、アジスロマイシン群、プラセボ群で同等で、有意差なし。

どの程度盲検化されていたか

本文中には記載なし。

付録には、double-blindと記載あり、二重盲検は行われている。

追跡は完了しているか、 ITT解析されたか、 早期中止されたか

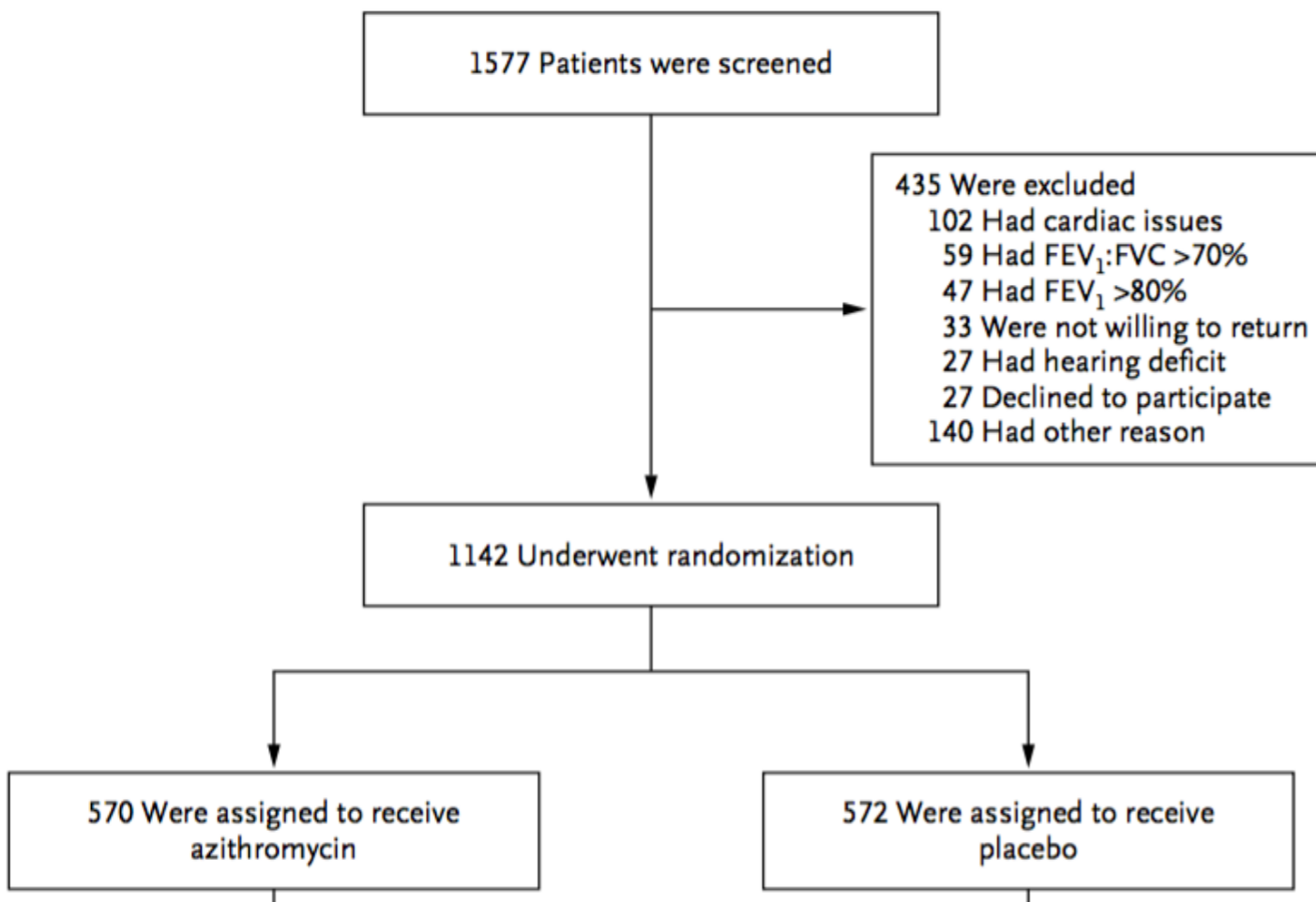


The groups were compared with the use of an **intention-to-treat survival analysis**. The primary

追跡率：
介入群 97.8%
対照群 97.7%

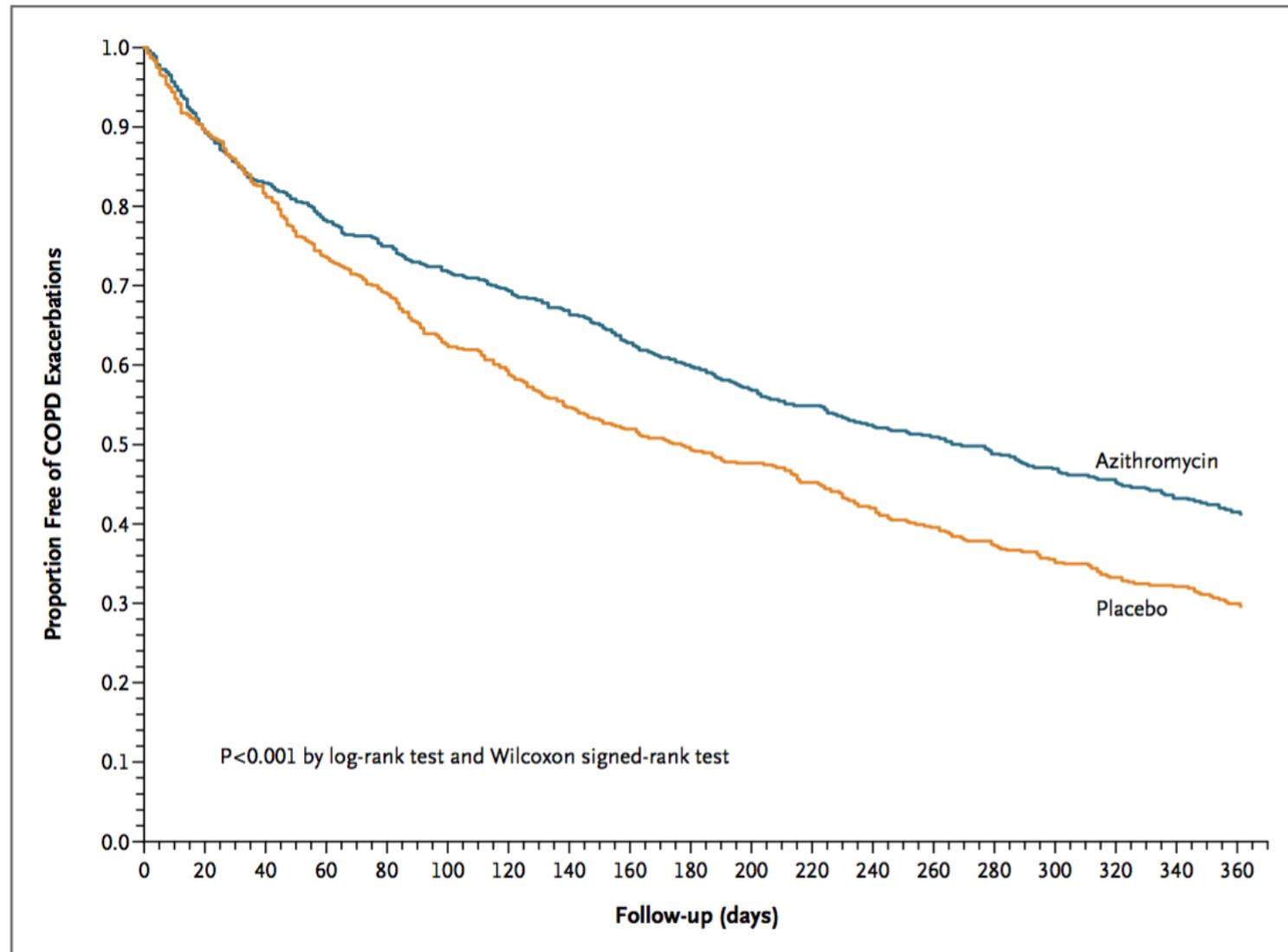
ITT解析されており、早期の中断もなし。

サンプルサイズは十分か



1142人がITT解析されている。1130人を超えているため、サンプルサイズは十分である。

結果(primary outcome)



COPD急性増悪までの期間

アジスロマイシン群：

266日(95%CI 227-313)

プラセボ群：

174日(95%CI 143-215)

$P < 0.001$

Figure 2. Proportion of Participants Free from Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) for 1 Year, According to Study Group.

The analyses were based on the participants who were randomly assigned to the group minus those who did not return for any follow-up assessment — 558 participants in the azithromycin group, of whom 317 (57%) had an acute exacerbation, and 559 in the placebo group, of whom 380 (68%) had an acute exacerbation.

結果(primary outcome)

	Outcome		
	(+)	(-)	
介入群	317	241	558
対照群	380	179	559
	697	420	1117

$$EER=317/(317+241)\doteq 0.57$$

$$RR=EER/CER\doteq 0.84$$

$$ARR=CER-EER\doteq 0.11$$

$$CER=380/(380+179)\doteq 0.68$$

$$RRR=(CER-EER)/CER\doteq 0.16$$

$$NNT=1/ARR\doteq 9.1\doteq 10$$

結果(primary outcome)

以上より、

- ・ アジスロマイシンを予防内服することで、COPD急性増悪の発生を13%減少させる。

- ・ 10人がアジスロマイシンを予防内服すれば、COPD急性増悪を起こす人が一人減る。

結果 (Secondary outcome)

Table 2. Effect of Treatment for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) on Hospitalization Rates, Emergency Department or Urgent Care Visits, and Unscheduled Office Visits.

Event	Azithromycin		Placebo		P Value*	Hazard Ratio (95% CI)†	P Value†
	no. of events	mean events/ patient-yr (95% CI)	no. of events	mean events/ patient-yr (95% CI)			
Hospitalization for any cause	323	0.74 (0.60–0.89)	329	0.95 (0.76–1.18)	0.13	0.94 (0.76–1.15)	0.52
Hospitalization related to COPD	156	0.34 (0.26–0.43)	200	0.49 (0.31–0.67)	0.14	0.82 (0.64–1.07)	0.15
Emergency department or urgent care visit	199	0.43 (0.34–0.53)	257	0.48 (0.39–0.57)	0.47	0.81 (0.63–1.04)	0.09
Unscheduled office visit	1202	2.46 (2.08–2.48)	1345	2.57 (2.21–2.60)	0.048	0.85 (0.74–0.98)	0.02
Intubations	11	0.02 (0.01–0.04)	16	0.04 (0.01–0.06)	0.23	0.79 (0.04–1.75)	0.56

* The P value is for the rate of events per patient-year.

† The hazard ratio and P value are for the time to the first event in the azithromycin group as compared with the placebo group.

入院やER受診などの頻度は2群間で有意差を認めず。

結果 (Secondary outcome)

- ・ SGRQスコア (COPDの疾患特異的な健康関連QOL評価尺度)はアジスロマイシン群は 2.8 ± 12.1 、プラセボ群は 0.6 ± 11.4 減少した ($P=0.006$)。
- ・ 薬剤の遵守率は、アジスロマイシン群が67.3%、プラセボ群が66.9% ($P=0.84$)。

結果(副作用)

- ・全死亡率や呼吸器関連による死亡率、心血管が原因での死亡率は両群ともに有意差なし。
- ・聴力低下は、アジスロマイシン群が142人(25%)、プラセボ群が110人(24%)に発生($P=0.04$)。

結果(鼻咽頭の定着菌)

	アジスロマイ シン群	プラセボ群
登録時	23/44 (52%)	28/49 (57%)
study中	38/47 (81%)	44/108 (41%)

鼻咽頭スワブによる検体のマクロライド耐性菌発生率

結果

- ・ 1年間のアジスロマイシンの内服を継続することでCOPD急性増悪の頻度を有意に減らし、QOLを改善した。
- ・ 副作用は聴力の低下を有意にきたした。また、鼻咽頭の定着菌にマクロライド耐性菌の率が高くなった。

STEP4 症例への適用

結果を患者のケアにどのように適用できるか

- 研究患者は自身の診療における患者と似ていたか
→inclusion criteria, exclusion criteriaともに満たしている。baselineについては、人種の違い、年齢は異なるが概ね満たしている。
- 患者にとって重要なアウトカムは全て考慮されたか
→考慮されている。

STEP4 症例への適用

・ 見込まれる治療の利益は、考えられる害やコストに見合うか

→患者さんと抗菌薬の予防内服について相談したが、抗菌薬による耐性菌と費用がかかることもあり、今回は見送ることとなった。

- 年間コストについて

ジスロマック錠250mg 1錠：246.20円

1年間365日内服すると、 $246.20\text{円} \times 365 = 89,790\text{円}$

後発品だと1錠107.70～126.60円であり、上記の約半分ぐらいの値段となる。

決して安いものではない。

STEP5 STEP1-4の振り返り

STEP1 疑問の定式化

COPD急性増悪の頻度を減らすための内科的な介入を定式化することができた。

STEP2 論文の検索

pubmedでヒットした項目が多かったため、「core clinical journals」に限定して検索することで短時間で目的の論文にたどり着けた。

STEP3 論文の批判的吟味

盲検化などについて一部詳細な記載が見当たらなかったが、概ね問題のない論文だった。

STEP5 STEP1-4の振り返り

STEP4 症例への適用

NNTが10であることから、アジスロマイシンの予防内服が非常に有効であることは理解できた。ただ、コストが高いこととスタディが1年間だけであり、耐性菌のことを考えると長期的な観点でのデータがまだ不足していると考え、現時点では本患者には適用しなかった。しかし、今後も入退院を繰り返すようであれば、選択肢の一つとして用いれると考える。

Take Home Message

- ・ COPD急性増悪を減らすために、アジスロマイシンを予防内服することが有効であることがわかった。
- ・ 薬剤による副作用、耐性菌やコストの問題があり、全例には用いれず、予防内服を行うかどうかは症例を選んで検討するべきである。